

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-179876

⑬ Int. Cl.⁴C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

識別記号

1 3 4
A D Z

庁内整理番号

7430-4C
7330-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)7月23日

特許請求 未請求 発明の数 5 (全 68 頁)

⑭ 発明の名称 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-
2-エン-2-カルボン酸誘導体およびその製造法

⑮ 特 願 昭62-295901

⑯ 出 願 昭62(1987)11月24日

優先権主張

⑰ 1986年11月24日 ⑱ イギリス(GB) ⑲ 8628063

⑳ 1986年12月31日 ㉑ イギリス(GB) ㉒ 8631081

⑳ 発 明 者 村 田 正 好 大阪府豊能郡豊能町ときわ台7-7-17
 ㉑ 発 明 者 津 々 美 秀 雄 大阪府豊中市夕日庄2-16-3-301
 ㉒ 発 明 者 松 田 啓 二 大阪府高槻市古曾部3-14-18
 ㉓ 発 明 者 服 部 浩 二 大阪府堺市鳳南町5-694
 ㉔ 発 明 者 中 嵩 尚 志 大阪府豊中市新千里北町1-17-10
 ㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地
 ㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

最終頁に続く

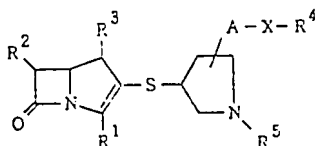
明 細 書

1. 発明の名称

3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.
2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導
体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

1) 式:



[式中、R¹ はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R² はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、

R³ は水素または低級アルキル基、

R⁴ は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基によって置換されていてもよい複素環基または低級アルキルスルホニル基、

R⁵ は水素、低級アルカンイミドイル基またはイミノ保護基、

A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイミノ基を意味し、

X が酸素を意味する場合には、R⁴ は「保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない]で示される化合物および医薬として許容されるその塩類、

2) R¹ がカルボキシ基、

R² がヒドロキシ(低級)アルキル基、

R³ が水素または低級アルキル基、

R⁴ が保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基; 保護されたまたは保護されていないアミノ基を有する保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基; ハロ(低級)アルキル基; 保護されたまたは保護されていないカルバモイル(低級)アルキル基; 保護されたまたは保護されていないアミノ

(低級)アルキル基;保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基;保護されたまたは保護されていないウレイドカルボニル(低級)アルキル基;トリアゾリル(低級)アルキル基;低級アルキル基、アミノ基、アミノ(低級)アルキル基、モノ(またはジ)(低級)アルキルアミノ基、モノ(またはジ)(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル基およびイミノ保護基から選択された適当な置換基で置換されていてもよい、酸素原子、イオウ原子および窒素原子から選択されたヘテロ原子を少なくとも1個含む、飽和または不飽和3~8員複素単環基;または低級アルキルスルホニル基、

R⁵が水素または低級アルカンイミドイル基である特許請求の範囲第1)項に記載の化合物。

3) R²がヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル基、

R³が水素またはC₁~C₄アルキル基、

R⁴がカルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;

[フェニル(またはニトロフェニル)(C₁~

-3-

(C₁~C₄)アルキル基;ウレイド(C₁~C₄)アルキル基;フェニル(C₁~C₄)アルキルウレイド(C₁~C₄)アルキル基;ウレイドカルボニル(C₁~C₄)アルキル基;フェニル(C₁~C₄)アルキルウレイドカルボニル(C₁~C₄)アルキル基;トリアゾリル(C₁~C₄)アルキル基;C₁~C₄アルキル基、N,N-ジ(C₁~C₄)アルキルアミノ(C₁~C₄)アルキル基およびフェニル(またはニトロフェニル)(C₁~C₄)アルコキシカルボニル基から選択された置換基を有していてもよい、窒素原子1~4個、またはイオウ原子1~2個と窒素原子1~3個とを含む飽和または不飽和5員または6員複素単環基;または(C₁~C₄)アルキルスルホニル基;

R⁵が水素またはC₁~C₄アルカンイミドイル基、

AがC₁~C₄アルキレン基である特許請求の範囲第2)項に記載の化合物。

C₄)アルコキシ]カルボニルオキシ(C₁~C₄)アルキル基;[トリフェニル(C₁~C₄)アルコキシ](C₁~C₄)アルキル基;[トリ(C₁~C₄)アルキルシリル]オキシ(C₁~C₄)アルキル基;ヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル基;アミノ基またはフェニル(またはニトロフェニル)(C₁~C₄)アルコキシカルボニルアミノ基を有するヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル基;ジハロ(C₁~C₄)アルキル基;カルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;トリハロ(C₁~C₄)アルカノイルカルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;N-[ビス{(C₁~C₄)アルコキシフェニル}(C₁~C₄)アルキル]カルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;ハロスルホニルカルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;アミノ(C₁~C₄)アルキル基;N-[フェニル(またはニトロフェニル)(C₁~C₄)アルコキシカルボニル]アミノ(C₁~C₄)アルキル基;(C₁~C₄)アルキルスルホニルアミノ

-4-

4) R³がC₁~C₄アルキル基、

R⁴がカルバモイルオキシ(C₁~C₄)アルキル基;ヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル基;アミノ基またはニトロフェニル(C₁~C₄)アルコキシカルボニルアミノ基を有するヒドロキシ(C₁~C₄)アルキル基;ジフルオロ(C₁~C₄)アルキル基;カルバモイル(C₁~C₄)アルキル基;アミノ(C₁~C₄)アルキル基;N-[ニトロフェニル(C₁~C₄)アルコキシカルボニルアミノ(C₁~C₄)アルキル基;(C₁~C₄)アルキルスルホニルアミノ(C₁~C₄)アルキル基;ウレイド(C₁~C₄)アルキル基;ウレイドカルボニル(C₁~C₄)アルキル基;トリアゾリル(C₁~C₄)アルキル基;C₁~C₄アルキル基、N,N-ジ(C₁~C₄)アルキルアミノ(C₁~C₄)アルキル基およびニトロフェニル(C₁~C₄)アルコキシカルボニル基から選択された置換基を有していてもよい、テトラゾリル基、ピロリジニル基、チアジアゾリ

ル基またはテトラゾリル基；または(C₁~C₄)アルキルスルホニル基である特許請求の範囲第3)項に記載の化合物。

5) R² が1-ヒドロキシエチル基、

R³ がメチル基、

R⁴ が2-ヒドロキシエチル基、2-カルバモイルオキシエチル基、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル基、ジフルオロメチル基、カルバモイルメチル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、2-アミノエチル基、2-アミノ-1,1-ジメチルエチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、2-ウレイドエチル基、1,1-ジメチル-2-ウレイドエチル基、ウレイドカルボニルメチル基、1,2,4-トリアゾリルメチル基、ピロリジニル基、チアジアゾリル基、1-メチル-1H-テトラゾリル基、1-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-1H-テトラゾリル基またはメチルスルホニル基、

A がメチレン基、

X がイオウ、硫素またはイミノ基である特許請求

の範囲第4)項に記載の化合物。

6) (4 R, 5 S, 6 S)-3-[(2 S, 4 S)-2-{(2-ウレイドエチル)チオメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1 R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸である特許請求の範囲第5)項に記載の化合物。

7) R⁴ が2-ヒドロキシエチル基、2-カルバモイルオキシエチル基、カルバモイルメチル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、2-アミノエチル基または2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、

X が硫素である特許請求の範囲第5)項に記載の化合物。

8) (4 R, 5 S, 6 S)-3-[(2 S, 4 S)-2-(2-アミノエチルオキシメチル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1 R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-

-7-

カルボン酸・酢酸塩である特許請求の範囲第7)項に記載の化合物。

9) R⁴ が2-ウレイドエチル基またはメチルスルホニル基、

X がイミノ基である特許請求の範囲第5)項に記載の化合物。

10) (4 R, 5 S, 6 S)-6-[(1 R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2 S, 4 S)-2-{(2-ウレイドエチル)アミノメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸である特許請求の範囲第9)項に記載の化合物。

11) R³ が水素である特許請求の範囲第3)項に記載の化合物。

12) R⁴ が窒素原子1~4個を含む不飽和5員または6員複素単環基である特許請求の範囲第11)項に記載の化合物。

13) R² が1-ヒドロキシエチル基、

R⁴ がピリジル基、

-8-

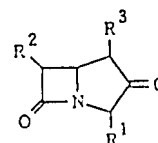
R⁵ が水素、

A がメチレン基、

X がイオウである特許請求の範囲第12)項に記載の化合物。

14) (5 R, 6 S)-6-[(1 R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[(2 S, 4 S)-2-(ピロリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸である特許請求の範囲第13)項に記載の化合物。

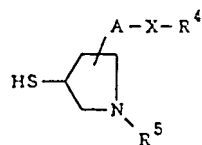
15) (a)式：



[式中、R¹ はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R² はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、

R^3 は水素または低級アルキル基を意味する]
で示される化合物またはオキシ基におけるその反
応性誘導体またはその塩類を、式：

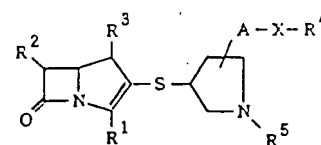


[式中、 R^4 は適当な置換基を有する低級アルキ
ル基、適当な置換基によって置換されていてもよ
い複置環基または低級アルキルスルホニル基、

R^5 は水素、低級アルカンイミドイル基またはイ
ミノ保護基、

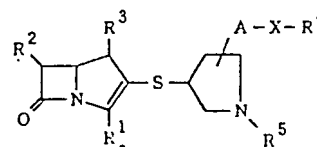
A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイ
ミノ基を意味し、X が酸素を意味する場合には、
 R^4 は「保護されたまたは保護されていないウレ
イド(低級)アルキル基」を意味しない] で示さ
れる化合物またはその塩類と反応させて、式：



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A およ
び X はそれぞれ前と同じ意味] で示される化合物
またはその塩類を得る方法；および

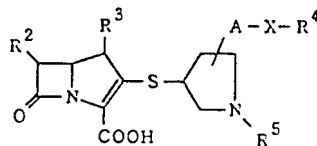
(b) 式：



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A および X は
それぞれ前と同じ意味であり、

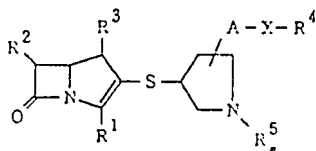
R^1_a は保護されたカルボキシ基を意味する) で示
される化合物またはその塩類を、 R^1_a におけるカ
ルボキシ保護基の脱離反応に付して、式：

-11-



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A および X は
それぞれ前と同じ意味) で示される化合物または
その塩類を得る方法；および

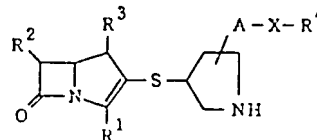
(c) 式：



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A および X は
それぞれ前と同じ意味であり、

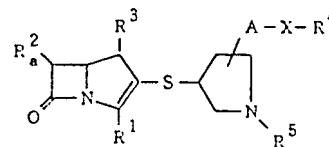
R^5_a はイミノ保護基を意味する) で示される化合
物またはその塩類を R^5_a で示されるイミノ保護基
の脱離反応に付して、式：

-12-



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A および X は
それぞれ前と同じ意味) で示される化合物または
その塩類を得る方法；および

(d) 式：

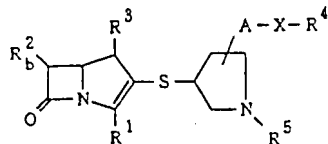


[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A および X は
それぞれ前と同じ意味であり、

R^2_a は保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基
を意味する] で示される化合物またはその塩類
を、 R^2_a におけるヒドロキシ保護基の脱離反応に
付して、式：

-13-

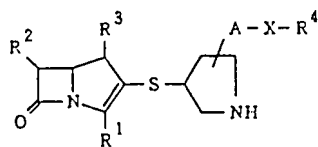
-14-



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味であり、

R^2_b はヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]で示される化合物またはその塩類を得る方法; および、

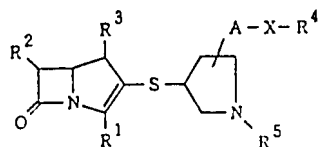
(e) 式:



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩類を、低級アルカンイミドイル化剤と反応させて、式:

-15-

16) 式:



[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、

R^3 は水素または低級アルキル基、

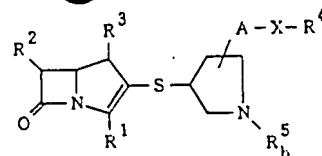
R^4 は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基によって置換されていてもよい複置換基または低級アルキルスルホニル基、

R^5 は水素、低級アルカンイミドイル基またはイミノ保護基、

A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイミノ基を意味し、

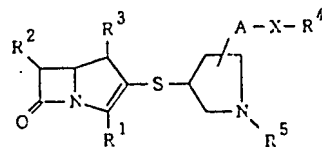
X が酸素を意味する場合には、 R^4 は「保護され



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味であり、

R^5_b は低級アルカンイミドイル基を意味する)

で示される化合物またはその塩類を得る方法; かなる、式:

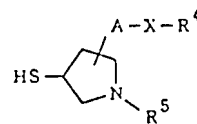


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味)で示される3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体およびその塩類の製造法。

-16-

たまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない]で示される化合物または医薬として許容されるその塩類を含有する抗菌剤。

17) 式:



[式中、 R^4 は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基によって置換されていてもよい複置換基または低級アルキルスルホニル基、

R^5 は水素、低級アルカンイミドイル基またはイミノ保護基、

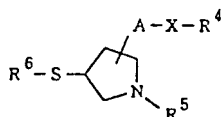
A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイミノ基を意味し、X が酸素を意味する場合には、

R^4 は「保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない]

で示される化合物またはその塩類。

18) 式:



[式中、 R^4 は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基によって置換されていてもよい複素環基または低級アルキルスルホニル基、

R^5 は水素、低級アルカンイミドイル基またはイミノ保護基、

R^6 はメルカプト保護基、

A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイミノ基を意味し、X が酸素を意味する場合には、

R^4 は「保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない]

で示される化合物またはその塩類を R^6 で示されるメルカプト保護基の脱離反応に付すことを特徴とする、式:

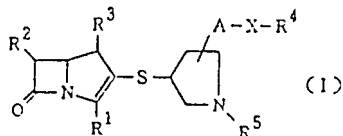
-19-

有用な新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類を提供することにある。

この発明のもう一つの目的は、新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体およびその塩類の製造法を提供することにある。

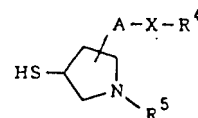
この発明のさらにもう一つの目的は、有効成分として前記 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体または医薬として許容されるその塩類を含有する抗腫剤を提供することである。

この発明の目的化合物である 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体は新規であり、下記一般式で示すことができる。



(1)

-21-



(式中、 R^4 、 R^5 、A および X はそれぞれ前と同じ意味) で示されるピロリジン化合物またはその塩類の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類に関する。

さらに詳細には、この発明は抗菌作用を有する新規 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸誘導体および医薬として許容されるその塩類、その製造法およびそれを含有する抗腫剤に関する。

すなわち、この発明の一つの目的は、多くの病原菌に対して強い抗菌活性を示し、抗腫剤として

-20-

[式中、 R^1 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R^2 はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、

R^3 は水素または低級アルキル基、

R^4 は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基によって置換されていてもよい複素環基または低級アルキルスルホニル基、

R^5 は水素、低級アルカンイミドイル基またはイミノ保護基、

A は低級アルキレン基、

X はイオウ、酸素、イミノ基または保護されたイミノ基を意味し、

X が酸素を意味する場合には、 R^4 は「保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない] および医薬として許容されるその塩類。

目的化合物(1)および後記中間体においては、不斉炭素原子に基づく光学異性体のような立体異性体対 1 個以上が存在することがあり、そのよう

-698-

-22-

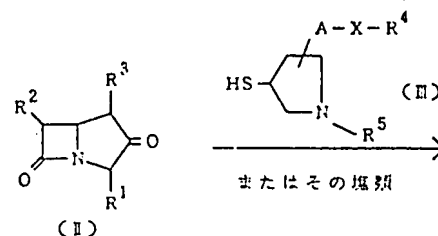
な異性体もこの発明の範囲内に包含されるものとする。

目的とする誘導体(I)の医薬として許容される好適な塩類は慣用の無毒性塩類であり、無機塩基塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩、その例として、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジベンジルアミン塩等の有機アミン塩のような塩基との塩；例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸付加塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ノタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸付加塩のような酸との塩；例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性または酸性アミノ酸との塩；分子間もしくは分子内

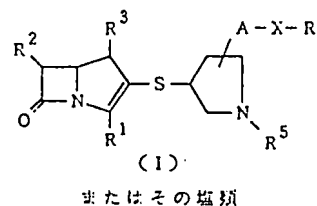
四級塩等が挙げられる。

この発明に従って、目的とする誘導体(I)および医薬として許容されるその塩類は、下記反応式で示される製造法により製造することができる。

製造法 1

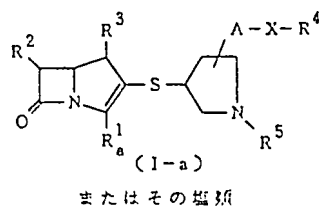


またはオキソ基におけるその反応性誘導体またはその塩類

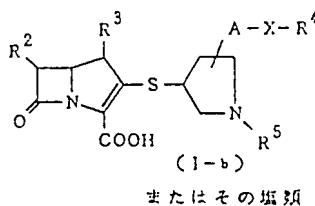


-23-

製造法 2



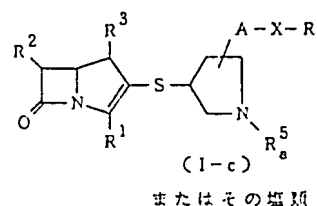
R_{1a} におけるカルボキシ保護基の脱離反応



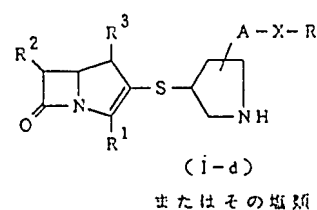
-25-

-24-

製造法 3



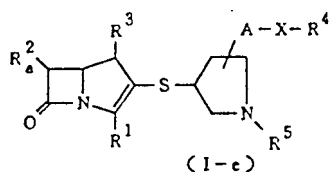
R_{5a} で示されるイミノ保護基の脱離反応



-699-

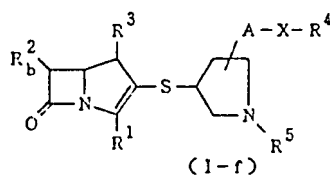
-26-

製造法 4



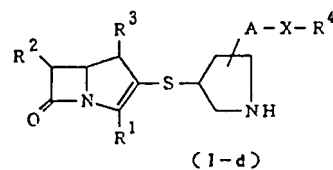
またはその塩類

R^2_a におけるヒドロキシ
保護基の脱離反応



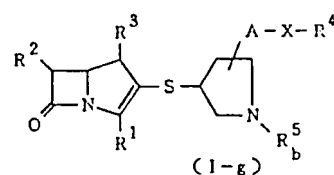
またはその塩類

製造法 5



またはその塩類

低級アルカンイミ
ドイル化剤



またはその塩類

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A および X はそれぞれ前と同じ意味であり、

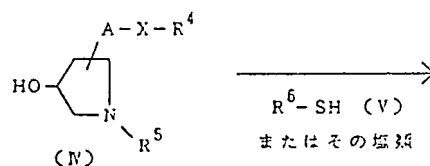
-27-

-28-

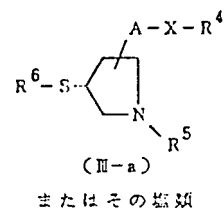
- R^1_a は保護されたカルボキシ基、
 R^2_a は保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、
 R^2_b はヒドロキシ(低級)アルキル基、
 R^5_a はイミノ保護基、
 R^5_b は低級アルカンイミドイル基を意味する]

製造法 1 で使用される化合物(Ⅲ)は新化合物であり、例えば、下記方法または常法により製造することができる。

方法 A

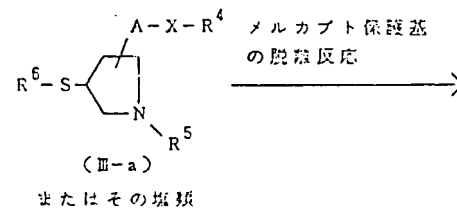


またはヒドロキシ基に
おけるその反応性誘導
体またはその塩類

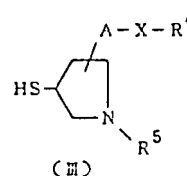


またはその塩類

方法 B



またはその塩類



またはその塩類

(式中、 R^4 、 R^5 、AおよびXはそれぞれ前と同じ意味であり、

R^6 はメルカプト保護基を意味する)。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1～6個を意味するものとする。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、「エステル化されたカルボキシ基」が下記のようなものであるエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の、適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい低級アルキルエステル、その例として、例えばアセトキシメチルエステ

ル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バネリルオキシメチルエステル、ヒパロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-(または2-)アセトキシエチルエステル、1-(または2-または3-)アセトキシプロピルエステル、1-(または2-または3-または4-)アセトキシブチルエステル、1-(または2-)プロピオニルオキシエチルエステル、1-(または2-または3-)プロピオニルオキシプロピルエステル、1-(または2-)ブチリルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソブチリルオキシエチルエステル、1-(または2-)ヒパロイルオキシエチルエステル、1-(または2-)ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3'-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-(または2-)ペンタノイルオキシエチルエステル等の低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル、例えば2

-31-

メチルエステル等の低級アルカンシルホニル(低級)アルキルエステル、例えば2-ヨウドエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル、例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル等の低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル、フクリジリデン(低級)アルキルエステル、または例えば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル等の(5-低級アルキル-2-オキソ

-32-

1,3-ジオキソール-4-イル)(低級)アルキルエステル；例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；例えばエチニルエステル、プロビニルエステル等の低級アルキニルエステル；例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル；例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等の適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル；フクリジルエステル等のようなものが挙げられる。

このような意味における保護されたカルボキシ

基のさらに好ましい例としては、ニトロ基を有していてもよいフェニル($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニル基および($C_2 \sim C_4$)アルケニルオキシカルボニル基が挙げられ、最も好ましいものとしては4-ニトロベンジルオキシカルボニル基およびアリルオキシカルボニル基が挙げられる。

好適な「ヒドロキシ低級アルキル基」および「適当な置換基を有する低級アルキル基」の実施態様における好適なヒドロキシ低級アルキル基としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)エチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル等のようなヒドロキシ基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としてはヒドロキシ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が上げられ、最も好ましい例としては R^2 の1-ヒドロキシエチル基および R^4 の2-ヒドロキシエチル基が挙げられる。

-35-

[フェニル(またはニトロフェニル)($C_1 \sim C_4$)アルコキシ]カルボニルオキシ($C_1 \sim C_4$)アルキル基、[トリフェニル($C_1 \sim C_4$)アルコキシ]($C_1 \sim C_4$)アルキル基および[トリ($C_1 \sim C_4$)アルキルシリル]オキシ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては、 R^2 の1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)エチル基および R^4 の2-カルバモイルオキシエチル基が挙げられる。

好適な低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖または分枝鎖アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としては $C_1 \sim C_4$ アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはメチル基が挙げられる。

好適な「適当な置換基を有する低級アルキル基」としては、保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないアミノ基を有する保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないカルバモイル(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないアミノ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないウレイドカルボニル(低級)アルキル基；トリアゾリル(低級)アルキル基等が挙げられる。

好適な「保護されたまたは保護されていないアミノ基を有する保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、1-アミノ-1-ヒドロキシメチル、2-アミノ-1-ヒドロキシエチル、1-アミノ-2-ヒドロキシエチル、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル、2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル、4-アミノ-3-ヒドロキシプロピル、5-アミノ-4-ヒドロキシプロピル、6-アミノ-5-ヒドロキシヘキシル等のようなアミノ基を有する前記ヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、この場合アミノ基および/またはヒドロキシ基は後述の、ま

好適な「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」および「適当な置換基を有する低級アルキル基」の実施態様の好適な保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基とは、ヒドロキシ基が後記イミノ保護基の説明で述べるもののような常用のヒドロキシ保護基；およびさらに例えばベンジル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ-またはジ-またはトリ-フェニル(低級)アルキル基のようなアル(低級)アルキル基；例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル等のトリ(低級)アルキルシリル基、例えばトリフェニルシリル等のトリアリールシリル基、例えばトリベンジルシリル等のトリアル(低級)アルキルシリル基のようなトリ置換シリル基等によって保護された前記ヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する。

このような意味における「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」のさらに好ましい例としては、カルバモイル($C_1 \sim C_4$)アルキル基、

-36-

ルキル基；ハロ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないカルバモイル(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないアミノ(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基；保護されたまたは保護されていないウレイドカルボニル(低級)アルキル基；トリアゾリル(低級)アルキル基等が挙げられる。

好適な「保護されたまたは保護されていないアミノ基を有する保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、1-アミノ-1-ヒドロキシメチル、2-アミノ-1-ヒドロキシエチル、1-アミノ-2-ヒドロキシエチル、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル、2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル、4-アミノ-3-ヒドロキシプロピル、5-アミノ-4-ヒドロキシプロピル、6-アミノ-5-ヒドロキシヘキシル等のようなアミノ基を有する前記ヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、この場合アミノ基および/またはヒドロキシ基は後述の、ま

たは前記のような常用のアミノ保護基および／またはヒドロキシ保護基で保護されていてもよい。

このような意味における保護されたまたは保護されていないアミノ基を有する保護されたまたは保護されていないヒドロキシ(低級)アルキル基のさらに好ましい例としては、アミノ基またはフェニル(またはニトロフェニル)($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニルアミノ基を有するヒドロキシ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル基および2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル基が挙げられる。

好適な「ハロ(低級)アルキル基」としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、ジヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、クロロフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロプロピル、ジフルオロプロピル、トリクロロプロピル、クロロベンチル、ク

ロロヘキシル等のような例えば塩素、臭素、碘素、フッ素のようなハロゲン少なくとも1個、好ましくは1~3個を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としては、ジハロ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはジフルオロメチル基が挙げられる。

好適な「カルバモイル(低級)アルキル基」としては、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピル、1-(カルバモイルメチル)エチル、1-カルバモイル-1-メチルエチル、カルバモイルブチル、カルバモイルペンチル、カルバモイルヘキシル等のようなカルバモイル基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としてはカルバモイル($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはカルバモイルメチル基および1-カルバモイル-1-メチルエチル基が挙げられる。

好適な「保護されたカルバモイル(低級)アル

-33-

キル基」とは、カルバモイル基が例えばトリクロロアセチル等のモノ(またはジまたはトリ)-ハロ(低級)アルカノイル基、適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基、その例として、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキル基、例えば2,4-ジメトキシベンジル基等のモノ(またはジ)-低級アルコキシフェニル(低級)アルキル基、例えばビス(4-メトキシフェニル)メチル等のビス(低級アルコキシフェニル)(低級)アルキル基、例えばクロロスルホニル等のハロスルホニル基等、さらに好ましいものとしてトリハロ($C_1 \sim C_4$)アルカノイル基、ビス[($C_1 \sim C_4$)アルコキシフェニル]($C_1 \sim C_4$)アルキル基およびハロスルホニル基のような常用のカルバモイル保護基で保護された前記カルバモイル(低級)アルキル基を意味する。

このような意味における「保護されたカルバモイル(低級)アルキル基」のさらに好ましい例と

-40-

しては、トリハロ($C_1 \sim C_4$)アルカノイルカルバモイル($C_1 \sim C_4$)アルキル基、N-[ビス[($C_1 \sim C_4$)アルコキシフェニル]($C_1 \sim C_4$)アルキル]カルバモイル($C_1 \sim C_4$)アルキル基およびハロスルホニルカルバモイル($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられる。

好適な「アミノ(低級)アルキル基」としては、アミノメチル、1-(または2-)アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、2-アミノ-1,1-ジメチルエチル、1-(または2-または3-)アミノ-1-(または2-)メチルプロピル、アミノペンチル、アミノヘキシル等のような、アミノ基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としては、アミノ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては、2-アミノエチル基および2-アミノ-1,1-ジメチルエチル基が挙げられる。

好適な「保護されたアミノ(低級)アルキル基」とは、アミノ基が前記の保護されたヒドロキシ

(低級)アルキル基の説明で述べたもののような常用のアミノ保護基、さらに好ましい例としてはフェニル(またはニトロフェニル)($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニル基および $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基、最も好ましいものとしては4-ニトロベンジルオキシカルボニル基およびメチルスルホニル基によって保護された前記アミノ(低級)アルキル基を意味する。

このような意味における「保護されたアミノ(低級)アルキル基」のさらに好ましい例としては、N-[フェニル(またはニトロフェニル)($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニル]アミノ($C_1 \sim C_4$)アルキル基および($C_1 \sim C_4$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては、2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル基、1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル基および2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基が挙げられる。

-43-

ル基、例えばビス(4-メトキシフェニル)メチル等のビス(低級アルコキシフェニル)(低級)アルキル基等、さらに好ましいものとしてはフェニル($C_1 \sim C_4$)アルキル基によって保護された前記ウレイド(低級)アルキル基を意味する。

好適な「ウレイドカルボニル(低級)アルキル基」としては、ウレイドカルボニルメチル、ウレイドカルボニルエチル、ウレイドカルボニルプロピル、1-(ウレイドカルボニルメチル)エチル、1-ウレイドカルボニル-1-メチルエチル、ウレイドカルボニルブチル、1,1-ジメチル-2-ウレイドカルボニルエチル、ウレイドカルボニルペンチル、ウレイドカルボニルヘキシル等のようなウレイドカルボニル基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、それらの中で好ましいものはウレイドカルボニルメチル基である。

好適な「保護されたウレイドカルボニル(低級)アルキル基」とは、ウレイド基が適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基の

好適な「ウレイド(低級)アルキル基」としては、ウレイドメチル、ウレイドエチル、ウレイドプロピル、1-(ウレイドメチル)エチル、1-ウレイド-1-メチルエチル、ウレイドブチル、1,1-ジメチル-2-ウレイドエチル、ウレイドペンチル、ウレイドヘキシル等のようなウレイド基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としては、ウレイド($C_1 \sim C_4$)アルキル基が挙げられ、最も好ましいものとしては、2-ウレイドエチル基および1,1-ジメチル-2-ウレイドエチル基が挙げられる。

好適な「保護されたウレイド(低級)アルキル基」とは、ウレイド基が適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキル基のような慣用の保護基、その例として、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキル基、例えば2,4-ジメトキシベンジル等のモノ(またはジ)低級アルコキシフェニル(低級)アルキ

-44-

ような常用の保護基、その例として、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキル基、例えば2,4-ジメトキシベンジル等のモノ(またはジ)低級アルコキシフェニル(低級)アルキル基、例えばビス(4-メトキシフェニル)メチル等のビス(低級アルコキシフェニル)(低級)アルキル基等のような慣用のウレイド保護基、さらに好ましいものとしてはフェニル($C_1 \sim C_4$)アルキル基によって保護された前記ウレイドカルボニル基を意味する。

好適な「トリアゾリル(低級)アルキル基」としては、トリアゾリルメチル、トリアゾリルエチル、トリアゾリルプロピル、1-(トリアゾリルメチル)エチル、1-トリアゾリル-1-メチルエチル、トリアゾリルブチル、トリアゾリルペンチル、トリアゾリルヘキシル等のような後記トリアゾリル基を有する直鎖または分枝鎖低級アルキル基が挙げられ、さらに好ましい例としてはトリアゾリル($C_1 \sim C_4$)アルキル基、最も好ま

-45-

-704-

-46-

しいものとして1,2,4-トリアゾリルメチル基が挙げられる。

好適な「複素環基」としては、酸素原子、イオウ原子および窒素原子少なくとも1個を含む飽和または不飽和単環または多環基が挙げられる。

好ましい複素環基としては、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリジル、ピリジルーN-オキシド、ピリジニオ、ジヒドロピリジル、例えば1,2,3,6-テトラヒドロピリジル等のテトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピリミジニオ、ピラジニル、ピラジニオ、ピリダジニル、ピリダジニオ、例えば1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニルおよび1,2,3-トリアジニルのようなトリアジニル、例えば1,2,5,6-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジニル等のテトラヒドロトリアジニル、トリアジニオ、例えば1H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,

2,3-トリアゾリル等のトリアゾリル、トリアゾリオ、テトラジニル、テトラジニオ、例えば1H-テトラゾリルおよび2H-テトラゾリルのようなテトラゾリル、テトラゾリオ等の窒素原子1~4個を含む不飽和3~8員さらに好ましくは5または6員複素単環基；例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等の窒素原子1~4個を含む飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基；例えば、チアゾリル、チアゾリオ、イソチアゾリル、例えば1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルのようなチアジアゾリル、チアジアゾリオ、チアゾリニル、ジヒドロチアジニル等のイオウ原子1~2個および窒素原子1~3個を含む不飽和3~8員、さらに好ましくは5または6員複素単環基等が挙げられ、前記複素環基は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基；アミノ基または例えばアミノメチ

-47-

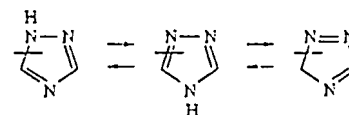
ル、1(または2)アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、1-(または2-または3-)アミノ-1-(または2-)メチルプロピル、アミノペンチル、アミノヘキシル等のアミノ低級アルキル基等のような適当な置換基で置換されていてもよく、アミノ(低級)アルキル基のアミノ部分は前記アルキル基等1個または2個で置換されていてもよい。またさらに前記複素環基がピロリジニル基である場合には、ピロリジニル環のイミノ部分は後述の常用のイミノ保護基で保護されていてもよい。

このような意味における「適当な置換基によって置換されていてもよい複素環基」のさらに好ましい例としては、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、N,N-ジ($C_1 \sim C_4$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_4$)アルキル基またはフェニル(またはニトロフェニル)($C_1 \sim C_4$)アルコキシカルボニル基を有していてもよい窒素原子1~4個を含むかまたはイオウ原子1~2個と窒素原子1~3個を含む飽和または不飽和5または6員複素単環基が挙げられ、最も好

-48-

ましいものとしてはピリジル基、テトラゾリル基、ピロリジニル基、1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)ピロリジニル基、チアジアゾリル基、1-メチル-1H-テトラゾリル基および1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾリル基が挙げられる。

さらにまた、上記複素環基が、例えば1,2,4-トリアゾリル基である場合には、下記平衡式で示される互変異性体が存在する。



上記互変異性体はすべてこの発明の範囲内に包含されるが、しかしながらこの明細書においては、そのような互変異性体の基を含む目的化合物および中間体は便宜上その一つの表現、すなわち、式：



で示される2H-(または1H-)1,2,4-トリアゾリル基を用いて表わすことにする。

好適な「低級アルカンイミドイル基」としてはホルムイミドイル、アセトイミドイル、プロピオンイミドイル、ブチルイミドイル、イソバレルイミドイル、ペンタンイミドイル、ヘキサニイミドイル等のような直鎖または分枝鎖アルカンイミドイル基が挙げられ、それらの中でさらに好ましいものとしては(C₁~C₄)アルカンイミドイル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはアセトイミドイル基が挙げられる。

好適な「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としては(C₁~C₄)アルキルスルホニル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはメチルスルホニル基が挙げられる。

-51-

バモイル、エチルカルバモイル等のN-アルキルカルバモイル基、例えばメトキシカルボニル、ニトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基、例えばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等の低級アルケニルオキシカルボニル基のようなアルケニルオキシカルボニル基、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル等の低級アルケノイル基のようなアルケノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等のシクロ(低級)アルカンカルボニル基のようなシクロアルカンカルボニル基が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル等のアロイル基、例えばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイル等のN-アリールカルバモイル基、例えばベンゼンスルホニル、

「保護されたイミノ基」の好適なイミノ保護基としては、「下記のイミノ保護基」と同じものが挙げられる。

好適な「イミノ保護基」としては、カルボン酸、炭酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導されたカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、複素環アシル基、芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシル基が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和非環式または環式アシル基、その例として、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレルリル、イソバレルリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基のようなアルカノイル基、例えばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等の低級アルキルスルホニル基のようなアルキルスルホニル基、カルバモイル基、例えばメチルカル

-52-

トシル等のアレーンスルホニル基等が挙げられる。

複素環アシル基としては、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、チアゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル等の複素環カルボニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルヘキサノイル等のフェニル(低級)アルカノイル基のようなアラルカノイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のフェニル(低級)アルコキシカルボニル基のようなアラルコキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のフェニル(低級)アルカノイル基のようなアリールオキシアルカノイル基等が挙げられる。

複素環基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばグアニルアセチル、イミダゾリルアセ

チル、フリルアセチル、テトラゾリルアセチル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチル、チエニルプロピオニル、チアジアゾリルプロピオニル等の複素環(低級)アルカノイル基等のような複素環アルカノイル基が挙げられる。

アシル基はさらに、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、例えば塩素、臭素、沃素、フッ素のようなハロゲン、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の低級アルコキシ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の低級アルキルチオ基、ニトロ基等のような適当な置換基1個以上で置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシル基としては、例えばクロロアセチル、ブロモアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロアルカノイル基、例えばクロロメトキシ

カルボニル、ジクロロメトキシカルボニル、2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロアルコキシカルボニル基、例えばニトロベンジルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル等のニトロ(またはハロまたは低級アルコキシ)アラルコキシカルボニル基、例えばフルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、トリクロロメチルスルホニル等のモノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルスルホニル基等が挙げられる。

このような意味における「イミノ保護基」のさらに好ましい例としては、(C₂ ~ C₄)アルケニルオキシカルボニル基およびニトロ基を有していてもよいフェニル(C₁ ~ C₄)アルコキシカルボニル基が挙げられ、最も好ましいものとしてはアリルオキシカルボニル基および4-ニトロベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。

-55-

好適な「低級アルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレン等が挙げられ、それらの中でさらに好ましい例としてはC₁ ~ C₄アルキレン基が挙げられ、最も好ましいものとしてはメチレン基が挙げられる。

好適な「メルカプト保護基」としては、前記アシル基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ-またはジ-またはトリ-フェニル(低級)アルキル基のようなアル(低級)アルキル基等が挙げられ、さらに好ましい例としてはC₁ ~ C₄アルカノイル基、アロイル基およびトリフェニル(C₁ ~ C₄)アルキル基、最も好ましいものとしてはベンゾイル基が挙げられる。

この発明の目的とする誘導体(I)の製造法を以下詳細に説明する。

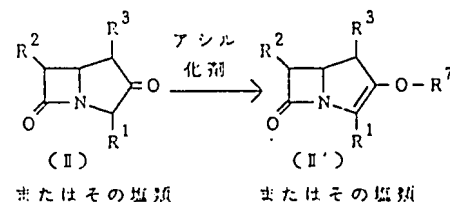
-56-

(1) 製造法 1

誘導体(I)またはその塩類は、化合物(II)またはオキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩類を、化合物(III)またはその塩類と反応させることによって製造することができる。

化合物(II)の好適な塩類としては、誘導体(I)について掲げたような塩基との塩類が挙げられる。

化合物(II)のオキシ基における反応性誘導体はこの反応に使用するのに好ましい下記式(II')で示すことができ、化合物(II)またはその塩類をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。



-57-

-707-

-58-

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^7 はイミノ保護基について例示したアシル基およびさらに、例えば、後述の有機燐酸から誘導されたO、O-置換ホスホノ基を意味する)。

好適なアシル化剤としては化合物(II)に前記アシル基を導入しうる常用のものが挙げられ、好ましいアシル化剤としては、有機スルホン酸または有機燐酸、もしくはそれらの酸ハロゲン化物、酸無水物等のような上記酸の反応性誘導体、その例として、例えば塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化p-ニトロベンゼンスルホニル、塩化p-プロモベンゼンスルホニル等のアレーンスルホニルハロゲン化物、例えば無水ベンゼンスルホン酸、無水p-トルエンスルホン酸、無水p-ニトロベンゼンスルホン酸等のアレーンスルホン酸無水物、例えば塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル等のさらにハロゲンを有していてもよい低級アルカンスルホニルハロゲン化

物、例えば無水メタンスルホン酸、無水エタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸等のハロゲンを有していてもよい低級アルカンスルホン酸無水物、例えばクロロ燐酸ジエチル等のハロ燐酸ジ(低級)アルキル、例えばクロロ燐酸ジフェニル等のハロ燐酸ジアリール等が挙げられる。

このアシル化反応は通常、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサメチルホスホラミド、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

アシル化剤として遊離の酸またはその塩をこの反応に使用する場合には、例えばN,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキ

-59-

シル-N'- (4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物；N,N'-カルボニルジイミグゾール、N,N'-カルボニルビス(2-メチルイミグゾール)；例えばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン等のケテンイミン化合物；エトキシアセタレン；ポリ燐酸エチル、ポリ燐酸イソプロピル、オキシ塩化病；三塩化病；塩化チオニル；塩化オキザリル；トリフェニルホスフィンと四塩化炭素またはジアゼンジカルボキシレートとの組合わせ；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化病等との反応によって調製されたいわゆるビルスマイヤー試薬等

-60-

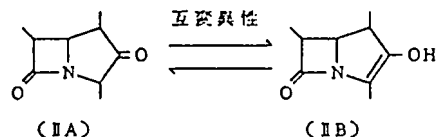
のような慣用の縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

アシル化反応はまた、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土金属炭酸塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン等のトリ(低級)アルキルアミン、例えばピリジン、ピコリン、ルタジン、N,N-ジメチルアミノピリジンのようなN,N-ジ(低級)アルキルアミノピリジン等のピリジン化合物、キノリン、例えばN-メチルモルホリン等のN-低級アルキルモルホリン、例えばN,N-ジメチルベンジルアミン等のN,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。

このアシル化反応の反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下から加温下までの範囲で反応

が行われる。

化合物(II)については、下記式(IIA)の3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン環系が、下記式(II B)の3-ヒドロキシ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン環系と互変異性関係にあることは周知のことであり、従ってこれらの環系は両方ともに実質的に同一であると解される。



化合物(II')またはその塩類は単離して、または単離せずに化合物(III)またはその塩類との次の反応に使用することができる。

化合物(III)の好適な塩類としては、誘導体(I)の塩類と同じものおよび酸塩が挙げられる。

化合物(II)またはその反応性誘導体またはその塩類の化合物(III)またはその塩類との反応は、前記アシル化反応の説明で掲げたもののような有機塩基または無機塩基の存在下に行うことができ

る。

この反応は通常、アシル化反応の説明で例示したような、反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中で行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下から加温下の範囲で反応が行われる。

(2) 製造法 2

誘導体(I-b)またはその塩類は、誘導体(I-a)またはその塩類を R^1 におけるカルボキシ保護基の脱離反応に付することにより製造することができる。

誘導体(I-b)の好適な塩類としては誘導体(I)の塩類と同じものが挙げられ、誘導体(I-a)の好適な塩類としては誘導体(I)について例示したような塩基との塩類が挙げられる。

この反応は通常、加水分解、還元等のような常法によって行われる。

(i) 加水分解

加水分解は塩基または酸の存在下に行うのが好ましい。好適な塩基としては、例えば水酸化ナト

-63-

リウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土金属水酸化物、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えばカルシウム水素化物等のアルカリ土金属水素化物、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸および例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸が挙げられる。トリフルオロ酢酸を使用する酸性加水分解は通常、例えばフェノール、アニソール等の陽イオン捕捉剤の添加によって加速される。

-64-

ヒドロキシ保護基がトリ(低級)アルキルシリル基である場合には、加水分解を例えばフッ化トリブチルアンモニウム等のトリ(低級)アルキルアンモニウムフッ化物の存在下に行うことができる。

この反応は通常、水、ジクロロメタン、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン等の反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されず、通常冷却下から加熱下までの範囲で反応が行われる。

(i) 還元

この脱離反応に適用可能な還元法としては、例えば亜鉛、亜鉛アマルガム等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等のクロム化合物の塩と、例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸、硫酸等の有機酸または無機酸との組合わせ；例えばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、コロイ

ドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、例えば白金板、白金海绵、白金粉、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒等のような常用の金属触媒の存在下における触媒還元常法等が挙げられる。

触媒還元を適用する場合には、反応を中性付近の条件で行うのが好ましい。

この反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、例えば酢酸塩類溶液、酢酸塩類溶液等の塩類溶液等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下までの範囲で反応が行われる。

カルボキシ保護基がアリル基である場合には、パラジウム化合物を使用する水素添加によってそれを脱保護することができる。

-67-

この反応は通常、例えばブチルアミン、トリエチルアミン等の低級アルキルアミン、ピリジン等のような塩基の存在下に行われる。

パラジウム錯体をこの反応に使用する場合に、反応を例えばトリフェニルホスフィン、亜硝酸トリフェニル、亜硝酸トリエチル等の対応する配位子の存在下に行うのが望ましい。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、酢酸エチル等のような反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下で反応が行われる。

脱離反応は脱離すべきカルボキシ保護基の種類に応じて選択することができる。

この製造法においては、 R^2 、 R^4 、 R^5 および X のヒドロキシーおよび／またはアミノーおよび／またはイミノー保護基が反応中同時に脱離す

この反応に使用される好適なパラジウム化合物としては、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、塩化パラジウム、たとえばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(ジベンジリデン)パラジウム(0)、ジ[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)、テトラキス(亜硝酸トリフェニル)パラジウム(0)、テトラキス(亜硝酸トリエチル)パラジウム(0)のようなパラジウム錯体等が挙げられる。

この反応は、例えばモルホリン、 N -メチルアニリン等のアミン、例えばジメドン、酢酸ベンゾイル、2-メチル-3-オキシ吉草酸等の活性メチレン化合物、例えばシアニ化 α -テトラヒドロピラニルオキシベンジル等のシアノヒドリン化合物、例えばギ酸、酢酸、ギ酸アンモニウム、酢酸ナトリウム等の低級アルカン酸またはその塩、 N -ヒドロキシスクシンイミド等のような反応中産生するアリル基捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

-68-

る場合もその範囲内に包含される。

(3) 製造法 3

誘導体(1-d)またはその塩類は、誘導体(1-c)またはその塩類を R^5 のイミノ保護基の脱離反応に付することにより製造することができる。

誘導体(1-c)の好適な塩類としては、誘導体(1)について例示したような塩基との塩類が挙げられ、誘導体(1-d)の好適な塩類としては、誘導体(1)についての塩基との塩類および酸との塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常、加水分解、還元等のような常法によって行われる。

加水分解および還元の方法および例えば反応温度、溶媒等の反応条件は、製造法2の誘導体(1-a)のカルボキシ保護基の脱離反応のそれらと実質的に同じであり、従ってその説明を参照すればよい。

この製造法においては、 R^1 、 R^2 、 R^4 および X のカルボキシーおよび／またはヒドロキシーおよび／またはアミノーおよび／またはイミノー

保護基が反応中同時に脱離する場合もその範囲内に包含される。

(4) 製造法 4

誘導体 (I-f) またはその塩類は、誘導体 (I-e) またはその塩類を R^2 のヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

誘導体 (I-e) および (I-f) の好適な塩類としては、誘導体 (I) の塩類と同じものが挙げられる。

この反応は通常、加水分解、還元等のような常法によって行われる。

加水分解および還元の方法、および例えば反応温度、溶媒等の反応条件は製造法 2 の誘導体 (I-a) のカルボキシ保護基の脱離反応で説明したそれらと実質的に同じであり、従ってその説明を参照すればよい。

この製造法において、 R^1 、 R^4 、 R^5 および X のカルボキシーおよび／またはアミノーおよび／またはイミノー保護基が反応中同時に脱離する場合もその範囲内に包含される。

-71-

の低級アルカンイミドイルハロゲン化物等またはそれらの酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、メタノール、エタノール、例えば磷酸緩衝液等の緩衝溶液等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行なわれる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

新規、出発化合物 (III) またはその塩類の製造法 A および B を以下詳細に説明する。

(A) 製造法 A

化合物 (III-a) またはその塩類は、化合物 (IV) またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩類を、化合物 (V) またはその塩類と反応させることにより製造することができる。

化合物 (III-a)、(IV) および (V) の好適な塩類としては化合物 (III) の塩類と同じものが挙げられる。

化合物 (IV) のヒドロキシ基における好適な反応

(5) 製造法 5

誘導体 (I-g) またはその塩類は、誘導体 (I-d) またはその塩類を低級アルカンイミドイル化剤と反応させることにより製造することができる。

誘導体 (I-g) の好適な塩類としては、誘導体 (I) の塩基との塩と同じものが挙げられる。

好適な低級アルカンイミドイル化剤としては、誘導体 (I-d) に上記低級アルカンイミドイル基を導入しうる常用の導入剤が挙げられ、好ましい導入剤としては、例えばホルムイミド酸メチル、ホルムイミド酸エチル、アセトイミド酸メチル、アセトイミド酸エチル、プロピオンイミド酸エチル、ブチルイミド酸エチル、イソバレルイミド酸エチル、ペンタンイミド酸エチル、ヘキサニイミド酸エチル等の低級アルカンイミド酸低級アルキル、例えば塩化ホルムイミドイル、臭化ホルムイミドイル、塩化アセトイミドイル、臭化アセトイミドイル、塩化プロピオンイミドイル、塩化ブチルイミドイル、塩化イソバレルイミドイル、塩化ペンタンイミドイル、塩化ヘキサニイミドイル等

-72-

性誘導体としては、例えば塩化物、臭化物、沃化物等のハロゲン化物、例えばメクンスルホネート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート等のスルホネート等のような常用のものが挙げられ、さらに好ましい例としてはスルホネートが挙げられる。

出発化合物 (IV) またはこの方法のヒドロキシ基におけるその反応性誘導体は新規であり、後記製造例に記載されている方法または慣用の製造法によって製造することができる。

化合物 (V) の好ましい例としては、例えばフェニルメタンチオール、ジフェニルメタンチオール、トリフェニルメタンチオール等のトリフェニル（低級）アルカンチオール、例えば S-チオ酢酸等の S-チオ（低級）アルカン酸、例えば S-チオ安息香酸等の S-チオアレーン酸等が挙げられ、それらの中で好ましい例としてはトリフェニル（ C_1 ~ C_4 ）アルカンチオール、S-チオ（ C_1 ~ C_4 ）アルカン酸および S-チオ（ C_6 ~ C_{10} ）アレーン酸、最も好ましいものとしては S-チオ

安息香酸が挙げられる。

化合物(V)がアル(低級)アルカンチオールである場合には、この反応の出発化合物(IV)はヒドロキシ基におけるその反応性誘導体の形で使用するのが好ましく、そのような場合には、この反応は通常、製造法1の説明で例示したような有機塩基または無機塩基の存在下に行うのが好ましい。

化合物(V)の好適な例がS-チオ(低級)アルカン酸またはS-チオアレーン酸である場合には、例えばトフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンと例えばアゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジ(低級)アルキルとの組み合わせのような慣用の錯合剤の存在下にこの反応を行うのが好ましい。

この反応は通常、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロピバノール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下

から加温下までの範囲で反応が行われる。

この方法においては、化合物(IV)のヒドロキシ基で置換された炭素原子の立体配置は、化合物(III-a)において反転する。

(B) 製造法B

化合物(III)またはその塩は、化合物(III-a)またはその塩類を、メルカプト保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この脱離反応は脱離すべきメルカプト保護基の種類によって選択することができる下記常法によって行うことができる。

保護基がアル(低級)アルキル基である場合には、一般的には例を挙げると、例えば硫酸銀、炭酸銀等の銀化合物による処理によってそれを脱離することができる。

上記級化合物との反応は例えばピリジン等の有機塩基の存在下に行うのが好ましい。

生成する化合物(III)の塩は、必要に応じて、例えば沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物と反応させることにより、そ

-75-

のアルカリ金属塩に変化させることができる。

さらに、保護基がアシル基である場合には、一般的には、酸または塩基を使用する加水分解、塩基を用いるアルコール分解等の加溶媒分解によってそれを脱離することができる。

この反応に使用される好適な酸または塩基としては、製造法2の加水分解の説明で掲げたものと同じものが挙げられる。

加水分解は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中、またはそれらの混合物中で行われるが、さらに、使用する塩基はたは酸が液体である場合には、それを溶媒として使用することもできる。

アルコール分解は通常、メタノール、エタノール等のような慣用の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

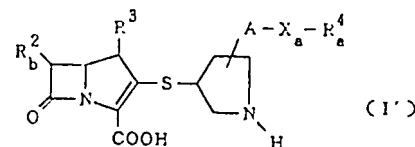
製造法1～5および上記説明の方法AおよびB

-76-

に従って得られる目的の誘導体(I)、ならびに化合物(III)および(III-a)は、例えば、抽出、沈殿、分画結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等の常法で単離精製することができる。

この発明の目的の誘導体(I)および医薬として許容されるその塩類は新規であり、高い抗菌作用を示して広汎な病原菌の生育を阻止し、さらにデヒドロペブチナーゼに対して非常に安定であり、高い尿中排泄を示し、従って種々の感染症治療に大きな効果を有する。

この発明において、より高い抗菌作用を有する目的の誘導体(I)は下記式で示すことができる。



[式中、 R^2_b 、 R^3 および A はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^4_a は適当な置換基を有する低級アルキル基、適当な置換基で任意に置換された複素環基、または

-77-

-712-

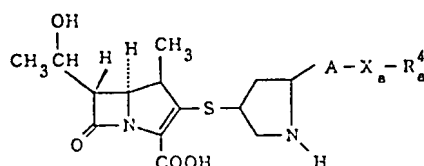
-78-

低級アルキルスルホニル基、

X_a はイオウ、酸素またはイミノ基を意味し、

X_a が酸素である場合には、 R^4 は「保護されたまたは保護されていないウレイド(低級)アルキル基」を意味しない]および医薬として許容されるその塩類。

とりわけ、最も高い抗菌作用を有する化合物は下記式で示すことができる。



(式中、 R^4 、Aおよび X_a に前と同じ意味)および医薬として許容されるその塩類。

ここに、目的とする誘導体(1)の有用性を示すために、この発明の目的とする誘導体(1)の代表的化合物の抗菌活性試験結果を以下に示す。

-79-

試験結果(1)

| 試験菌株 | MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
|---------------------|--------------------------------|
| スタフィロコカス 7219ス 3004 | 0.39 |

試験化合物(2)

(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルオキシメチル) ピロリジン - 4 - イル] チオ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸。

試験結果(2)

| 試験菌株 | MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) |
|-----------------|--------------------------------|
| シュードモナス エルギノザ26 | 0.39 |

治療目的で投与するために、この発明の目的化合物(1)および医薬として許容されるその塩類は、経口投与、非経口投与および外用投与に適し

試験管内抗菌活性

試験法

試験管内抗菌活性を下記寒天板2倍希釈法によって測定した。

トリプトケース・ソイ・ブロス中試験菌株を一夜培養してその1白金耳(生菌数 10^6 個/ ml)を、各濃度段階の試験化合物を含むハート・インフュージョン寒天(HI-寒天)に接種し、37°Cで20時間培養後、最小阻止濃度(MIC)を $\mu\text{g}/\text{ml}$ で表わした。

試験化合物(1)

(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (ジフルオロメチル) チオメチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸。

(以下余白)

-80-

た有根もしくは無根固体または液体賦形剤のような医薬として許容される担体と混合して、前記化合物を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形で使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であっても、溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等の液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に、助剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤およびその他、乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、シュクロース、コーンスターチ、グルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

化合物(1)の投与量は患者の年齢、条件、疾患の種類、適用する化合物(1)の種類等によって変化する。一般的には、患者に1日当り1mg/個体と約4000mg/個体との間の量、もしくはそれ以上投与してもよい。この発明の目的化合物は平均1

回投与量 1 mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500 mg、1000mg、2000mgを病原感染症治療のために使用すればよい。

以下この発明を製造例および実施例に従ってさらに詳細に説明する。

(以下余白)

製造例 1

(2 S, 4 R) - 4 - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - メタンスルホニルオキシメチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (5.21 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (52 ml) 溶液に、チオ酢酸カリウム (1.83 g) を加え、混合物を 50 ~ 60°C で 1 時間攪拌する。反応混合物を水 (150 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (50 ml) で 3 回抽出する。抽出物を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水酢酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣を得る。残渣をシリカゲル (150 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサンと酢酸エチルの混合物 (容積比 3 : 1) で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して (2 S, 4 R) - 2 - アセチルチオメチル - 4 - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (4.70 g) を得る。

IR (neat) : 1710-1700, 1610, 1530, 1405.

1350, 1260 cm^{-1}

-83-

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 1.84 (9H, s),

2.35 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.54 (2H, d,

J=8Hz), 8.22 (2H, d, J=8Hz)

製造例 2-1)

(2 S, 4 R) - 2 - アセチルチオメチル - 4 - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (2 g) のメタノール (20 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (0.96 ml) を加え、2 ~ 5°C で 10 時間攪拌する。反応混合物にクロロジフルオロメタンを 40°C で 4 時間、還流下で 2 時間吹き込む。溶液を酢酸 (0.6 ml) で中和し、減圧濃縮する。残渣に酢酸エチル (60 ml) および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (30 ml) を加える。分取した有機層を順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水酢酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル (100 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサンと酢酸エチルの混合物 (容積比 5 : 1) で溶出する。所望

-84-

の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R) - 4 - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 2 - (ジフルオロメチル) チオメチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.38 g) を得る。

IR (neat) : 1710-1690, 1610, 1530, 1400 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.05 (6H, s), 0.86 (9H, s),

1.80-2.15 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.25

(1H, t, J=28Hz), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 8.21

(2H, d, J=8Hz)

製造例 2-2)

(2 S, 4 R) - 2 - アセチルチオメチル - 4 - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (2.0 g) のメタノール (20 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド - メタノール溶液 (0.98 ml) を窒素雰囲気中 0°C で加える。同温で 10 時間攪拌後、この反応混合物に 2 - ヨードアセトアミド (1.02 g) を同条件で加える。混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残

液を酢酸エチル(100ml)に溶解する。溶液を順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.11g)を得る。

IR (=-): 1705 (sh), 1690-1675, 1610,

1525, 1350, 1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s),

1.68-2.22 (2H, m), 3.22 (2H, s), 5.25

(2H, s), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (2H, d,

J=8Hz)

製造例 3-1)

(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.36g)のメタノール(30ml)溶液に濃塩酸(0.47ml)を常温で加え、混合物を

同温で1時間搅拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解する。溶液を順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S,4R)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.03g)を得る。

IR (=-): 3450-3400, 1710-1690, 1610,

1525, 1410 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.52-1.65 (2H, m), 2.75-

3.50 (2H, m), 4.05-4.70 (2H, m), 5.23

(2H, s), 6.80 (1H, t, J=56Hz), 7.53 (2H, d,

J=8Hz), 8.22 (2H, d, J=8Hz)

EI Mass: 278 (M^+ -84), 265 (M^+ -97)

製造例 3-2)

(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.10g)のメタノール(40ml)

-87-

溶液に濃塩酸(0.72ml)を常温で加える。同温で1時間搅拌後、この反応混合物を減圧濃縮して、残渣を得る。残渣を酢酸エチル(60ml)に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、残渣を得る。残渣を酢酸エチル(30ml)とジイソプロピルエーテル(15ml)の混合物で洗浄する。生成する沈殿を遠心し、風乾して、(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.08g)を得る。

mp: 118-119°C

IR (=-): 1710, 1610, 1525, 1405, 1350,

1210 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.80-2.15 (2H, m), 2.65-

3.05 (2H, m), 3.09 (2H, s), 3.30-3.55

(2H, m), 3.85-4.50 (2H, m), 4.96 (1H, d,

J=4Hz), 5.24 (2H, s), 7.66 (2H, d, J=8Hz),

8.26 (2H, d, J=8Hz)

-88-

Mass: 369 (M^+), 278 (M^+ -91)

製造例 4

(2S,4R)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.01g)およびトリフェニルホスフィン(1.1g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、これにアジカルボン酸ジエチル(0.66ml)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を搅拌下-10~-5°Cで滴下する。混合物を同温で30分間搅拌する。溶液にS-チオ安息香酸(0.49ml)を同温で加え、混合物を氷冷下2時間搅拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(60ml)に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチル(容積比3:1)で溶出する。所望の化合物を含む部分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-4-ベンゾ

イルチオ-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.01g)を得る。

IR (ニ-): 1710, 1665, 1610, 1525, 1405, 1350, 1210 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.45-1.75 (2H, m), 3.20-3.75 (3H, m), 3.85-4.45 (5H, m), 5.25 (2H, s), 6.68 (1H, t, J=56Hz), 7.40-7.65 (4H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 8.23 (2H, d, J=8Hz)

製造例 5

(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-ヒドロキシー-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.06g)およびトリエチルアミン(0.92ml)をテトラヒドロフラン(40ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物に溶解し、これに塩化メタンスルホニル(0.44ml)を水冷下滴下する。混合物を2°Cで1時間攪拌し、次いで常温で1時間放置する。反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加

える。溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.70g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1660, 1610, 1525, 1350, 1175 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.05-2.60 (3H, m), 3.03 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (2H, d, J=8Hz)

製造例 6

水素化ナトリウム(油中62.8%)(0.22g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中懸濁液にS-チオ安息香酸(0.66ml)を水冷下滴下する。同温で30分間攪拌後、この溶液を(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.68

-91-

g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に常温で加える。混合物を70~80°Cで1時間攪拌する。反応混合物を氷水(50ml)中に注ぎ、酢酸エチル(50ml)で2回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、残渣を得る。残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比5:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.67g)を得る。

IR (ニ-): 1710 (sh), 1690-1660, 1610, 1525, 1350, 1210 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.40-3.15 (4H, m), 3.21 (2H, s), 3.75-4.50 (3H, m), 5.23 (2H, s), 7.20-7.75 (5H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz), 8.23 (2H, d, J=8Hz)

-93-

-92-

製造例 7-1

(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.0g)をメタノール(10ml)とテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に溶解し、これに28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.52ml)を窒素雰囲気中2~5°Cで加える。混合物を同温で30分間攪拌する。反応混合物に氷酢酸(1ml)を加え、混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解する。溶液を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(80g)を使用するクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合物(容量比2:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4S)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.58g)を得る。

-716-

-94-

IR (=-): 1710-1700, 1610, 1525, 1410,

1350, 1205 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.40-2.05 (5H.m), 2.35-2.75 (1H.m), 3.05-3.50 (4H.m), 3.85-4.40 (2H.m), 5.25 (2H.s), 6.80 (1H.t, $J=56\text{Hz}$), 7.53 (2H.d, $J=8\text{Hz}$), 8.25 (2H.d, $J=8\text{Hz}$)

EI Mass: 281 (M^+ -97)

製造例 7-2)

(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.86 g)のメタノール(20ml)溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.44ml)を窒素雰囲気中0~2°Cで加える。混合物を同温で30分間攪拌する。反応混合物に水酢酸(0.8ml)を加え、混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解する。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100

g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比5:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 S)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.47 g)を得る。

IR (=-): 1710, 1630, 1520, 1310,

1205 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.75-1.95 (3H.m), 2.45-2.85 (1H.m), 2.90-3.15 (2H.m), 3.21 (2H.s), 3.25-3.50 (2H.m), 3.85-4.30 (2H.m), 5.24 (2H.s), 7.55 (2H.d, $J=8\text{Hz}$), 8.27 (2H.d, $J=8\text{Hz}$)

製造例 8

(3 S)-3-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.35 g)のメタノール(5 ml)溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.97ml)を氷冷下に加え、混合物を同温で10分間攪拌する。この溶

-95-

液を(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホニルオキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2 g)のメタノール(20ml)溶液に加える。混合物を常温で3時間、次いで50~60°Cで5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解する。溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100 g)を使用するクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合物(容量比2:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(3 S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン(1.95 g)を得る。

IR (=-): 1715-1700, 1610, 1525, 1350,

1255 cm^{-1}

-96-

製造例 9

(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(3 S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン(1.94 g)をメタノール(20ml)とテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に溶解し、これに炭酸塩(0.48ml)を常温で加え、混合物を常温で1時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50ml)で3回、次いで飽和食塩水(20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100 g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比5:1)で溶出して、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(3 S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メ

テル]ピロリジン(1.10g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1685, 1610, 1525, 1345 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.65-2.40 (4H.m), 2.70-3.15 (2H.m), 3.15-3.90 (7H.m), 4.10-4.40 (1H.m), 4.40-5.60 (1H.m), 5.22 (4H.s), 7.56 (4H.d, J=8Hz), 8.23 (4H.d, J=8Hz)

製造例10

水素化ホウ素ナトリウム(0.20g)のテトラヒドロフラン(10ml)中懸濁液に、三フッ化ホウ素・エーテル付加物(2.25ml)を氷冷下滴下する。混合物を同温で10分間攪拌する。以上のようにして得られる溶液に(2S,4R)-2-(カルバモイルメチルチオ)メチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.92g)を氷冷下に加える。混合物を常温で3時間攪拌する。反応混合物にメタノール(5ml)を加え、混合物を減圧濃縮する。生成する残渣をメタノール(10ml)と濃塩酸(1ml)の混合物に溶解する。溶液を一夜常温で放置する。

-99-

(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]メチル]ピロリジン(1.01g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1700, 1690, 1610, 1530-1515, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.50-2.95 (3H.m), 3.20-3.70 (4H.m), 5.15-5.28 (4H.m), 7.53 (4H.br d, J=8Hz), 8.23 (4H.d, J=8Hz)

製造例11-1)

製造例4と実質的に同様にして、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ]メチル]ピロリジン(1.08g)をS-チオ安息香酸(0.34ml)と反応させて、(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ]メチル]ピロリジン(0.75g)を得る。

反応混合物を減圧濃縮して、(2S,4R)-2-(2-アミノエチルチオ)メチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン塩酸塩を得る。この化合物を酢酸エチル(40ml)と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(80ml)の混合物に溶解する。水層を分取し、酢酸エチル(40ml)で洗浄する。水層に酢酸エチル(40ml)を加え、混合物を氷浴中で冷却する。以上のようにして得られる混合物に塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(0.54g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を氷冷攪拌下、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH3~9の間に保ちながら滴下する。溶液を同条件でさらに1時間攪拌する。反応混合物の有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(150g)を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合物(容積比9:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-

-100-

ル]ピロリジン(0.75g)を得る。

NMR (CDCl_3 , δ): 1.75-2.40 (2H.m), 3.20-4.55 (9H.m), 5.27 (4H.s), 7.40-7.70 (7H.m), 7.85-8.10 (2H.m), 8.25 (4H.d, J=8Hz)

製造例11-2)

製造例4と実質的に同様にして、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]メチル]ピロリジン(1.0g)をS-チオ安息香酸(0.33ml)と反応させて、(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ]メチル]ピロリジン(0.89g)を得る。

IR (ニ-): 1725-1705, 1680-1660, 1610, 1530-1510 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.40-3.10 (5H.m), 3.15-3.60 (2H.m), 5.15-5.35 (4H.m), 7.35-

7.70 (7H.m), 7.75-8.05 (2H.m), 8.22

(4H, d, J=8Hz)

製造例12-1)

製造例7-1)と実質的に同様にして、(2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン(0.73g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.27ml)と反応させて、(2S, 4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン(0.42g)を得る。

IR (ニ-): 1720-1690, 1605, 1530-1515 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 3.90-4.20 (2H.m), 5.25

(4H.s), 7.55 (4H.d, J=8Hz), 8.26 (4H.d,

J=8Hz)

製造例12-2)

製造例7-1)と実質的に同様にして、(2S, 4S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ)メチル]ピロリジン(0.88g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.34ml)と反応させて、(2S, 4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[{(2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ)メチル]ピロリジン(0.46g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1700, 1610, 1530-1520,

1350 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 1.60-2.00 (2H.m), 2.30-

3.65 (8H.m), 3.80-4.35 (2H.m), 5.20

(4H.s), 7.50 (4H.d, J=8Hz), 8.21 (4H.

d, J=8Hz)

SI Mass : 551 (M^+), 369 (M^+-182)

-103-

製造例13

水素化ホウ素ナトリウム(0.78g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に三フッ化ホウ素・ジメチルエーテル付加物(8.78ml)を氷冷撹拌下滴下し、溶液を同温で10分間撹拌した。この溶液に(2S, 4R)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.53g)を加え、混合物を常温で4時間撹拌する。反応混合物にメタノール(5ml)を加え、混合物を遠心する。遠液を減圧濃縮して残渣を得る。残渣をメタノール(30ml)に溶解する。溶液に10%塩酸-メタノール溶液(10ml)を加え、混合物を常温で一晩放置する。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣をテトラヒドロフラン(30ml)と水(15ml)の混合物に溶解する。溶液にシアン酸カリウム(3.83g)の水(10ml)溶液を加え、混合物を50~60°Cで30分間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、クロロホ

-104-

ルムとメタノールの混合物(容積比9:1)で洗出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S, 4R)-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.73g)を得る。

IR (ニ-): 1690-1660, 1610, 1530, 1350 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 1.80-2.38 (2H.m), 2.46-

3.78 (8H.m), 4.00-4.60 (3H.m), 5.00

(2H.s), 5.23 (2H.s), 5.94 (1H.t, J=6Hz),

7.56 (2H.d, J=8Hz), 8.23 (2H.d, J=8Hz)

製造例14

(2S, 4R)-2-アミノメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(5g)とトリエチルアミン(1.87ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液にプロモ酢酸エチル(1.49ml)を撹拌下常温で滴下する。混合物を40°Cで30分間撹拌し、次いで常温で6時間放置する。反応混合物を飽和食塩水(100ml)中に注

ど、酢酸エチル(100ml)で2回抽出する。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容積比20:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(エトキシカルボニルメチル)アミノメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.52g)を得る。

IR (ニ-1): 1740, 1710, 1610, 1530, 1350.

1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.06 (6H, s), 0.83 (9H, s),

1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.86-2.20 (2H, m),

5.24 (2H, s), 7.40-7.65 (2H, m), 8.23

(2H, d, J=8Hz)

製造例15

(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(エトキシカルボニルメチル)アミ

ノメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.51g)とトリエチルアミン(1.28ml)のテトラヒドロフラン(35ml)溶液に塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニルのテトラヒドロフラン(5ml)溶液を氷冷下滴下する。混合物を同温で1時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容積比40:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.32g)を得る。

IR (ニ-1): 1750, 1710-1700, 1610, 1525.

1350, 1255 cm^{-1}

-107-

NMR (CDCl_3 , δ): 0.03 (6H, s), 0.83 (9H, s),

1.10-1.35 (3H, m), 1.80-2.20 (2H, m),

3.35-3.75 (4H, m), 3.75-4.55 (6H, m),

5.20 (4H, s), 7.36-7.66 (4H, m), 8.22

(4H, d, J=8Hz)

製造例16

(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[N-エトキシカルボニルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.31g)のメタノール(20ml)溶液に3Nアンモニア-メタノール溶液(16.4ml)を常温で加える。混合物を同温で一晩放置する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(60ml)に溶解し、溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニ

-108-

トロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.32g)を得る。

IR (ニ-1): 1710-1700, 1610, 1530, 1350.

1250 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.03 (6H, s), 0.83 (9H, s),

1.80-2.10 (2H, m), 5.22 (4H, s), 7.36-

7.60 (4H, m), 8.22 (4H, d, J=8Hz)

製造例17

製造例9と実質的に同様にして、(2S,4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.31g)を濃塩酸(0.85ml)と反応させて、(2S,4R)-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.30g)を得る。

IR (ニ-1): 1710-1690, 1610, 1530-1520.

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.90-2.28 (2H.m), 3.35-4.60 (10H.m), 5.20 (4H.s), 7.43 (2H.d, J=8Hz), 7.51 (2H.d, J=8Hz), 8.21 (4H.d, J=8Hz)

製造例18-1)

製造例4と実質的に同様にして、(2 S, 4 R) - 2 - [N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)] アミノメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (2.29 g) をトリフェニルホスフィン (1.70 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (1.02 ml) と、次いで S-チオ安息香酸 (0.76 ml) と反応させて、(2 S, 4 S) - 4-ベンゾイルチオ-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)] アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (2.43 g) を得る。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.85-2.32 (1H.m), 2.35-

-111-

dd, J=7, 2Hz), 8.24 (2H.d, J=8Hz)

製造例19-1)

製造例7-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S) - 4-ベンゾイルチオ-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)] アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (2.42 g) を26%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (0.93 ml) と反応させて、(2 S, 4 S) - 2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)] アミノメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.46 g) を得る。

IR (ニト) : 1710-1790, 1610, 1530-1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.63-2.00 (2H.m), 2.27-2.76 (1H.m), 3.00-3.50 (2H.m), 5.21 (4H.s), 7.33-7.66 (4H.m), 8.22 (4H.d, J=8Hz)

(以下余白)

2.85 (1H.m), 5.20 (4H.s), 7.33-7.65 (7H.m), 7.85-8.00 (2H.m), 8.22 (4H.d, J=8Hz)

製造例18-2)

製造例4と実質的に同様にして、(2 S, 4 R) - 2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.71 g) をトリフェニルホスフィン (1.69 g) およびアゾジカルボン酸ジエチル (1.01 ml) と、次いで S-チオ安息香酸 (0.76 ml) と反応させて、(2 S, 4 S) - 4-ベンゾイルチオ-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.87 g) を得る。

IR (ニト) : 1710-1650, 1530-1515, 1350-1340 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.60-2.25 (2H.m), 2.40-3.60 (8H.m), 3.83-4.38 (3H.m), 4.45-4.80 (2H.m), 5.22 (2H.s), 5.35-5.65 (1H.m), 7.33-7.76 (5H.m), 7.95 (2H.

-112-

製造例19-2)

製造例7-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S) - 4-ベンゾイルチオ-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.85 g) を26%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (0.89 ml) と反応させて、(2 S, 4 S) - 2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.07 g) を得る。

IR (ニト) : 1715-1655, 1610, 1530, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.60-2.20 (2H.m), 2.40-3.70 (8H.m), 3.75-4.40 (2H.m), 4.60-4.90 (2H.m), 5.23 (2H.s), 5.30-5.60 (1H.m), 7.53 (2H.d, J=8Hz), 8.25 (2H.d, J=8Hz)

製造例20-1)

(2 S, 4 R) - 4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン

(10.0 g)、メタノール(100ml)および20%水酸化バラジウム-炭素(0.5 g)の混合物を水素雰囲気中大気圧下常温で3時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をテトラヒドロフラン(100ml)と水(100ml)の混合物に溶解し、これにクロロアセチルクロリド(5.0ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を氷冷攪拌下、4 N水酸化ナトリウム水溶液でpHを8~9の間に保ちながら滴下する。混合物を室温で2時間攪拌し、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合物(容量比1:1)(100ml)で5回抽出する。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(200 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとジクロロメタンの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-クロロアセチル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(4.22 g)を得る。

-115-

キシメチル)ピロリジン(4.20 g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に水素化ナトリウム(油中62.8%)(0.55 g)のテトラヒドロフラン(60ml)中懸濁液を20~30℃で滴下し、混合物を25~30℃で3時間攪拌する。混合物を減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物を酢酸エチル(80ml)に溶解し、これを水(100ml)洗して、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣を得る。残渣をシリカゲル(30 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムとの混合物(容量比1:99)で溶出して、(6 S, 8 R)-8-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソ-1-アザ-4-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン(3.49 g)を得る。

mp: 81-82℃

IR (ヌジ-ル): 1650 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 1.10 (6H, s), 1.90 (9H, s),

1.3-1.6 (1H, m), 1.8-2.1 (1H, m), 3.1-3.5

(2H, m), 3.8-4.3 (5H, m), 4.4-4.6 (1H, m)

MS: 256 (M^+ -15), 214IR (ヌ-ト): 3400, 1660-1630 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 1.10 (6H, s), 1.90 (9H, s),

1.5-2.3 (3H, m), 3.3-3.9 (5H, m), 4.03

(2H, s), 4.1-4.5 (3H, m)

製造例20-2)

製造例20-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(3.00 g)を臭化2-ブロモ-2-メチルプロピオニル(1.95ml)と反応させて、(2 S, 4 R)-1-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニル)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(3.70 g)を得る。

mp: 77-80℃

IR (ヌジ-ル): 1620 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 0.10 (6H, s), 0.90 (9H, s),

2.00 (6H, s)

製造例21-1)

(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-クロロアセチル-2-(ヒドロ

-116-

製造例21-2)

製造例21-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-1-(2-ブロモ-2-メチルプロピオニル)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン(3.70 g)を水素化ナトリウムと反応させて、(6 S, 8 R)-8-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-アザ-4-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン(1.18 g)を得る。

mp: 40-45℃

IR (ヌジ-ル): 1740 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 0.02 (6H, s), 0.85 (9H, s),

1.37 (3H, s), 1.43 (3H, s)

製造例22

(6 S, 8 R)-8-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソ-1-アザ-4-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン(1.43 g)の6 N塩酸(14ml)中懸濁液を3時間加熱還流する。冷後、溶液を酢酸エチル(7ml)で2回洗浄し、減圧濃

縮して、(2 S, 4 R)-2-(カルボキシメチルオキシメチル)-4-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩を得る。

製造例23

製造例22で得られる化合物を水(30ml)とテトラヒドロフラン(30ml)の混液に溶解し、これに塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(1.36g)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液を氷冷搅拌下、4N水酸化ナトリウム水溶液でpH8~9の間に保ちながら滴下する。混合物を同条件で2時間搅拌し、6N塩酸でpHを2.5に調整して酢酸エチル(50ml)で2回抽出する。有機層を合わせ、食塩で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比3:97)で溶出して、(2 S, 4 R)-2-(カルボキシメチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.45g)を得る。

-119-

塩酸でpH2に調整し、これに酢酸エチル(150ml)を加える。有機層を分取し、食塩で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-カルボキシメチルオキシメチル-4-ヒドロキシピロリジン(19.95g)を得る。

IR (CHCl₃): 3450-3050, 1750-1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.8-2.3 (2H, m), 3.4-3.9 (4H, m), 3.9-4.3 (3H, m), 4.3-4.6 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.34 (5H, s)

製造例24-2)

製造例22および23と実質的に同様にして、(6 S, 8 R)-8-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1-アザ-4-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン(1.15g)を塩酸および塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニルと順次反応させて、(2 S, 4 R)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)オキシメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.85g)

IR (n-h): 3600-3300, 1750-1680 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.8-2.2 (2H, m), 3.2-3.7 (4H, m), 3.98 (2H, s), 3.9-4.4 (2H, m), 5.20 (2H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例24-1)

(6 S, 8 R)-8-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソ-1-アザ-4-オキサビシクロ[4.3.0]ノナン(20.0g)の6N塩酸(200ml)溶液を3時間加熱還流する。冷後、溶液を酢酸エチル(100ml)で洗浄し、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-2-カルボキシメチルオキシメチル-4-ヒドロキシピロリジンを得る。上記で得られる化合物をテトラヒドロフラン(100ml)と水(100ml)の混液に溶解する。溶液に塩化ベンジルカルボニル(11.55ml)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を氷冷搅拌下、4N水酸化ナトリウム水溶液でpHを8~9の間に保ちながら滴下する。混合物を同条件で1時間搅拌し、酢酸エチル(100ml)で2回洗浄する。水溶液を6N

-120-

を得る。

IR (n-h): 1710-1675 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.95-2.20 (2H, m), 5.23 (2H, m), 7.46 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例25-1)

塩化メクスルホニル(0.62ml)のジクロロメタン(2ml)溶液を(2 S, 4 R)-2-(カルボキシメチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.42g)とトリエチルアミン(1.4ml)のジクロロメタン(14ml)溶液に0~5℃で滴下し、混合物を同温で1時間搅拌する。混合物を水(50ml)中に注ぎ、6N塩酸でpH2.5に調整してジクロロメタン(50ml)で2回抽出する。有機層を食塩で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2

S. 4 R) - 2 - (カルボキシメチルオキシメチル) - 4 - メタンスルホニルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.30 g) を得る。

IR (CHCl₃) : 1750, 1705 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.3-2.5 (2H.m), 3.03 (3H.s), 3.5-4.4 (5H.m), 4.08 (2H.s), 5.22 (2H.s), 5.2-5.4 (1H.m), 5.8-6.2 (1H.m), 7.48 (2H.d, J=8.5Hz), 8.19 (2H.d, J=8.5Hz)

製造例25-2)

塩化メタンスルホニル (10ml) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を (2 S. 4 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチルオキシメチル - 4 - ヒドロキシピロリジン (19.95 g) とトリエチルアミン (27ml) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液に -10~-5 °C で滴下し、混合物を同温で1時間攪拌する。混合物を水 (200ml) 中に注ぎ、6 N 塩酸で pH2.5 に調整して酢酸エチル (150ml) で2回抽出する。有機層を食塩

水 (200ml) で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2 S. 4 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチルオキシメチル - 4 - メタンスルホニルオキシピロリジン (24.85 g) を得る。

IR (ニト) : 3500-3100, 1755-1650 cm⁻¹

製造例26-1)

クロロギ酸イソブチル (0.60 g) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を (2 S. 4 R) - 2 - (カルボキシメチルオキシメチル) - 4 - メタンスルホニルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.28 g) とトリエチルアミン (0.82ml) のテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に -10~-5 °C で滴下し、混合物を同温で30分間攪拌する。混合物を濃アンモニア水 (10 ml) に 0~5 °C で滴下し、溶液を同温で1時間攪拌する。混合物を水 (50ml) 中に注ぎ、クロロホルム (50ml) で抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル (25 g) を使用す

-123-

るカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物 (容量比 2 : 98) で溶出して、(2 S. 4 R) - 2 - (カルボキシメチルオキシメチル) - 4 - メタンスルホニルオキシ - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.00 g) を得る。

IR (ニト) : 1710-1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.2-2.6 (2H.m), 3.06 (3H.s), 3.5-4.5 (7H.m), 3.98 (2H.s), 5.2-5.5 (1H.m), 5.29 (1H.m), 7.55 (2H.d, J=8.5Hz), 8.28 (2H.d, J=8.5Hz)

製造例26-2)

(2 S. 4 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - カルボキシメチルオキシメチル - 4 - メタンスルホニルオキシピロリジン (3.80 g) のベンゼン (19ml) 溶液に塩化チオニル (0.90ml) を攪拌下常温で加え、混合物を同温で1時間攪拌する。混合物に尿素 (1.80 g) および濃硫酸 (0.05 ml) を順次加える。混合物を5時間加熱還流する。反応混合物を氷水 (100ml) 中に注ぎ、酢酸

-124-

エチル (100ml) で抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル (100 g) を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物 (容量比 1 : 99) で溶出して、(2 S. 4 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - メタンスルホニルオキシ - 2 - [(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン (1.85 g) を得る。

mp : 120-122 °C

IR (KBr) : 3500-3100, 1725-1685 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 3.00 (3H.s), 4.04 (2H.s), 5.17 (2H.s), 5.95 (1H.ブロード s), 7.38 (5H.s), 8.03 (1H.ブロード s), 8.85 (1H.ブロード s)

EI MS : 429 (M⁺), 298, 254

製造例27)

塩化メタンスルホニル (0.4ml) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を (2 S. 4 R) - 2 - (1 - カルボキシ - 1 - メチルエチル)オキシメ

ナル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.84g)とトリエチルアミン(1ml)のテトラヒドロフラン(8ml)溶液に-10~-5℃で滴下し、混合物を同温で30分間攪拌する。混合物をエタノール中10%アンモニア溶液(20ml)に滴下し、この混合物を同温で1時間攪拌する。混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(50ml)に溶解し、水(50ml)洗して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2S,4R)-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.01g)を得る。

IR (CHCl₃): 1710-1685 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.37 (6H, s), 3.05 (3H, s),

5.24 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 8.23

(2H, d, J=8.5Hz)

製造例28

(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.75g)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.75g)を加え、混合物を70℃で30分間攪拌する。混合物を酢酸エチル中に注ぎ、順次水および食塩水で洗浄し、減圧濃縮する。油状残渣を酢酸(30ml)に溶解し、この溶液にヒドラジン水化物(0.32ml)を室温で加える。同温で2時間攪拌後、混合物を水と酢酸エチルの混合液中に注ぐ。有機層を順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。油状残渣をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、アセトンとジクロロメタンの混合物(容量比1:4)で溶出して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2H-1,2,4

-128-

-127-

ートリアゾール-3-イルメチル)オキシメチル]ピロリジン(1.47g)を得る。

IR (CH₂Cl₂): 1690-1710, 1610 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3.07 (3H, s), 4.70 (2H, s),

5.1-5.4 (3H, m), 7.4-7.7 (2H, d, J=9Hz),

8.21 (2H, d, J=9Hz), 8.09 (1H, s)

製造例29

(2S,4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(3.00g)をメタノール(30ml)とテトラヒドロフラン(60ml)の混合物に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素(1g)の存在下、常圧で水を導入し、5時間水素添加を行う。残渣を減去し、濾液を減圧濃縮して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジンを得る。上記で得られる化合物をテトラヒドロフラン(20ml)と水(20ml)の混合物に溶解し、これにクロロギ酸アリル(0.82ml)のテトラヒドロフラ

ン(2ml)溶液を氷冷攪拌下、4N水酸化ナトリウム水溶液でpH9~10の間に保ちながら滴下する。混合物を同温で1時間攪拌し、酢酸エチル(50ml)で抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(15g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比2:98)で溶出して、(2S,4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(1.11g)を得る。

IR (Nujol): 1720-1685 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3.07 (3H, s), 4.10 (2H, s)

製造例30-1)

(2S,4R)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.98g)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液をS-チオ酢酸(0.25ml)と水素化ナトリ

ウム(油中62.8%)(0.11g)のジメチルホルムアミド(10ml)中反応混合物に窒素気流中で加え、混合物を70-75°Cで3時間加熱する。混合物を水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(50ml)で3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.72g)を得る。

IR (neat): 1715-1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.33 (3H, s), 3.72 (2H, d, J=5Hz), 3.97 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例30-2)

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2

H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]オキシメチル]ピロリジン(1.47g)をS-チオ酢酸(0.36ml)と反応させて、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)オキシメチル]ピロリジン(1.18g)を得る。

IR (CH_2Cl_2): 1690-1710, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.32 (3H, s), 3.1-3.4 (1H, m), 4.72 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 8.09 (1H, s), 8.28 (2H, d, J=9Hz)

製造例30-3)

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(1.05g)をS-チオ酢酸(0.44ml)と反応させて、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカ

-131-

ルボニル-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(0.60g)を得る。

IR (neat): 1730-1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.33 (3H, s), 4.06 (2H, s)

製造例30-4)

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.95g)をS-チオ酢酸と反応させて、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.84g)を得る。

IR (neat): 1710-1675 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.40 (6H, s), 2.37 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.5Hz), 8.24 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例31-1)

(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-(カ

-132-

ルバモイルメチル)オキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.80g)のメタノール(16ml)溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.45ml)を窒素気流中-10~-5°Cで加え、混合物を同条件で30分間攪拌する。混合物に氷酢酸(0.15ml)を-10~0°Cで加える。混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(40ml)に溶解する。溶液を水(40ml)洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.60g)を得る。

IR (neat): 1710-1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.96 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (2H, d, J=8Hz)

製造例31-2)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]オキシメチル]ピロリジン(1.18 g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液と反応させて、(2 S, 4 S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチルオキシメチル]ピロリジン(1.0 g)を得る。

IR (CH_2Cl_2): 1690-1710, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 4.72 (2H, s), 5.23 (2H, s),

7.52 (2H, d, J=9Hz), 8.08 (1H, s), 8.27

(2H, d, J=9Hz)

製造例31-3)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-2-[(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(0.58 g)を28%ナト

リウムメトキシド-メタノール溶液(0.36 ml)と反応させて、(2 S, 4 S)-1-アリルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-(ウレイドカルボニルメチル)オキシメチルピロリジン(0.36 g)を得る。

IR (=t): 1720-1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 4.10 (2H, s)

製造例31-4)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.83 g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液と反応させて、(2 S, 4 S)-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.65 g)を得る。

IR (=t): 1705-1675 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 1.39 (6H, s), 3.66 (2H, d,

-135-

J=4.5Hz), 3.9-4.3 (2H, m), 5.23 (2H, s),

7.52 (2H, d, J=8.5Hz), 8.25 (2H, d,

J=8.5Hz)

製造例32

1) 水素化ナトリウム(油中62.8%)(0.38 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(12 ml)中懸濁液に5-メルカプト-1-メチル-1 H-テトラゾール(1.14 g)を氷冷下に加える。混合物を同温で30分間攪拌する。この溶液を(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホニルオキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.0 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(60 ml)溶液に氷冷下滴下する。混合物を60~70°Cで2時間攪拌する。反応混合物を氷水(200 ml)中に注ぎ、酢酸エチル(100 ml)で3回抽出する。抽出物を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100 g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合

-136-

物(容 比40:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.68 g)を得る。

IR (=t): 1710-1700, 1610, 1530-1520,

1350, 1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 0.07 (6H, s), 0.86 (9H, s),

1.90-2.15 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m),

3.60-3.85 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.25-

4.55 (2H, m), 5.15-5.35 (2H, m), 7.53

(2H, d, J=8Hz), 8.23 (2H, d, J=8Hz)

2) 製造例32-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホニルオキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.0 g)を2-メルカプト-1, 3, 4-チアジゾール(2.32 g)と反応させて、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-

(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(2.41g)を得る。

IR (ニ-ト) : 1705, 1610, 1525, 1350.

1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.82 (9H, s).

1.56 (1H, s), 1.93-2.22 (2H, m), 3.43-3.63 (2H, m), 3.66-3.95 (2H, m), 4.30-4.65 (2H, m), 5.25 (2H, ブロ-ド s), 7.52 (2H, ブロ-ド d, J=8Hz), 8.21 (2H, d, J=8Hz), 8.98 (1H, s)

3) 製造例32-1)と実質的に同様にして、(2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホニルオキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.0g)を1-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-5-メルカプト-1H-テトラゾール(2.28g)と反応させて、(2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.55g)を得る。

IR (ニ-ト) : 1710, 1678, 1610, 1528, 1405.

1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.04 (6H, s), 0.83 (9H, s).

1.88-2.21 (2H, m), 2.25 (6H, s), 3.45-3.64 (2H, m), 3.68-3.91 (2H, m), 4.17-4.60 (4H, m), 5.21-5.36 (2H, m), 7.55 (2H, ブロ-ド d, J=8Hz), 8.62 (2H, d, J=8Hz)

4) 製造例32-1)と実質的に同様にして、(2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メタンスルホニルオキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.5g)を4-メルカプトピロリジン(1.28g)と反応させて、(2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピロリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(2.59g)を得る。

IR (ニ-ト) : 1710-1700, 1610, 1560, 1525.

-139-

1350, 1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (9H, s), 0.86 (3H, s).

1.90-2.25 (4H, m), 2.80-3.30 (1H, m), 3.35-3.65 (3H, m), 4.10-4.65 (2H, m), 5.25 (2H, ブロ-ド s), 7.20-7.75 (4H, m), 8.15-8.55 (4H, m)

(以下余白)

-140-

製造例33

1) (2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.67g)のメタノール(30ml)溶液に炭酸酸(0.82g)を加える。同温で1時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(80ml)に溶解する。溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.25g)を得る。

IR (ニ-ト) : 1710-1680, 1610, 1525, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.10-2.35 (3H, m), 3.50-

3.90 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.30-4.70

(2H, m), 5.21 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8Hz).

8.22 (2H, d, J=8Hz)

Mass : 394 (M^+)

2) 製造例33-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(2.40 g)を濃塩酸と反応させて、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(1.76 g)を得る。

IR (ニ-): 1710, 1690, 1610, 1520,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.05-2.34 (3H.m), 3.50-3.90 (4H.m), 4.33-4.73 (2H.m), 5.22 (2H.s), 7.53 (2H, p-d , $J=8\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.86 (1H.s)

Mass : 396 (M^+)

3) 製造例33-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)-

-143-

ン(2.57 g)を濃塩酸と反応させて、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(1.98 g)を得る。

IR (ニ-): 1700-1685, 1610, 1590, 1525,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.70-3.20 (3H.m), 3.35-3.85 (3H.m), 4.15-4.60 (2H.m), 5.21 (2H.s), 7.15-7.40 (2H.m), 7.48 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20-8.45 (2H.m)

Mass : 389 (M^+), 265 (M^+-124)製造例34

1) (2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.23 g)とトリフェニルホスフィン(1.23 g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(0.74ml)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を氷冷下滴下する。

エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.54 g)を濃塩酸と反応させて、(2 S, 4 R)-2-[1-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.83 g)を得る。

IR (ニ-): 1705, 1610, 1525, 1405,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.02-2.25 (1H.m), 2.26 (6H.s), 2.63-3.01 (2H.m), 3.53-3.95 (4H.m), 4.18-4.67 (4H.m), 5.25 (2H.s), 7.58 (2H, p-d , $J=8\text{Hz}$), 8.63 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass : 451 (M^+)

4) 製造例33-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジ

-144-

同温で30分間攪拌後、溶液にS-チオ安息香酸(0.55ml)を氷冷下で加える。混合物を同温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解し、溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100 g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容積比19:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.61 g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1700, 1665, 1610, 1525,

1350, 1210 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.92 (3H.s), 5.92 (2H.s), 7.41-7.75 (5H.m), 7.83-8.06 (2H.m), 8.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

2) 製造例34-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(1.77 g)をトリフェニルホスフィン(1.76 g)、アゾジカルボン酸ジエチル(1.05 ml)およびS-チオ安息香酸(0.79 ml)と順次反応させて、(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(2.73 g)を得る。

IR (ニ-): 1710-1660, 1610, 1530-1520,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.80-4.06 (2H, m), 5.27

(2H, s), 7.37-7.73 (5H, m), 7.82-8.05

(2H, m), 8.24 (2H, d, J=8Hz), 9.01 (1H, s)

3) 製造例34-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-2-[1-{2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロ

ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.82 g)をトリフェニルホスフィン(1.59 g)、アゾジカルボン酸ジエチル(0.95 ml)およびS-チオ安息香酸(0.98 ml)と順次反応させて、(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-2-[1-{2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.68 g)を得る。

IR (ニ-): 1710, 1670-1660, 1610, 1525,

1405, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.22 (3H, s), 2.66-2.96

(2H, m), 4.15-4.50 (4H, m), 5.26 (2H, s),

8.25 (2H, d, J=8Hz)

4) 製造例34-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(1.97 g)をトリフェニルホスフィン(1.99 g)、アゾジカルボン酸ジエチル(1.19 ml)およびS-チオ安息香酸

-147-

(0.89 ml)と順次反応させて、(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(3.56 g)を得る。

IR (ニ-): 1710, 1670, 1585, 1525,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.40-2.70 (2H, m), 4.10-

4.45 (2H, m), 5.25 (2H, s), 8.15-8.60

(4H, m)

製造例35

1) (2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.60 g)のメタノール(30 ml)溶液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.78 ml)を氷冷下に加える。同温で30分間攪拌後、この溶液に氷酢酸(1 ml)を加える。混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を酢酸エチル(100 ml)に溶解する。溶液を飽和食塩

-148-

水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100 g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容積比20:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 S)-4-メルカプト-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.78 g)を得る。

mp: 144-145°C

IR (ニ-): 1710-1690, 1610, 1520, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.63-1.93 (2H, m), 1.98-

2.25 (1H, m), 2.52-3.03 (1H, m), 3.12-

3.53 (2H, m), 3.65-3.95 (1H, m), 3.92

(3H, s), 4.02-4.54 (2H, m), 5.22 (2H, s),

7.56 (2H, d, J=8Hz), 8.21 (2H, d,

J=8Hz)

Mass: 410 (M^+), 377 (M^+-33)

2) 製造例35-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロ

ベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(2.71g)をナトリウムメトキシドと反応させて、(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン(1.74g)を得る。

mp: 81-82°C

IR (ヌジラ-A): 1700, 1605, 1535 (sh),

1520, 1405, 1340 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.71-1.90 (1H, m), 1.90-

2.23 (2H, m), 2.43-2.96 (1H, m), 3.03-

3.60 (2H, m), 3.70-4.03 (2H, m), 5.25

(2H, s), 7.60 (2H, m, d, J=8Hz), 8.23

(2H, d, J=8Hz), 9.03 (1H, s)

Mass: 379 (M^+ -34)

3) 製造例35-1)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-2-[1-{2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-1-(4-ニ

トロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.66g)をナトリウムメトキシドと反応させて、(2S,4S)-2-[1-{2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.13g)を得る。

IR (ヌ-F): 1710-1700, 1610, 1525, 1405,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.26 (6H, s), 5.25 (2H, s),

6.24 (2H, d, J=8Hz)

Mass: 407 (M^+ -1)

4) 製造例35-1)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピロリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(3.54g)をナトリウムメトキシドと反応させて、(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピロリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(2.40g)を得る。

-151-

IR (ヌジラ-A): 1690, 1580, 1525, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.65-2.20 (2H, m), 2.40-

2.90 (1H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 3.50-

3.65 (1H, m), 3.80-4.40 (3H, m), 5.25

(2H, s), 8.20 (2H, d, J=8Hz), 8.36 (2H,

m, d, J=6Hz)

Mass: 405 (M^+), 261 (M^+ -124)

製造例36

(2S,4R)-2-(カルボキシメチルオキシメチル)-4-メクスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.4g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液にトリエチルアミン(1.6ml)を加える。クロロギ酸イソブチル(1.1ml)を混合物に窒素存在下-5~-10°Cで滴下し、同温で30分間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を水酸化ナトリウム(0.70g)の水(20ml)溶液に0°Cで加える。同温で2時間攪拌後、酢酸(3ml)をこれに加える。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、順次水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および食

-152-

塩水で洗浄する。有機層を乾燥後減圧濃縮し、得られるシロップ状物をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(4:1)で溶出して、(2S,4R)-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-4-メクスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.1g)を得る。

IR (CH_2Cl_2): 3460, 1680-1720, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.1-2.5 (2H, m), 3.02 (3H,

s), 3.4-4.0 (8H, m), 4.1-4.4 (1H, m), 5.2

-5.5 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 8.27

(2H, d, J=8.5Hz)

製造例37

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-4-メクスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.1g)をS-チオ酢酸(0.54ml)および水酸化ナトリウム(油中62.8%)(0.29g)と反応さ

せて、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.8 g)を得る。

IR (ニ-): 3350-3450, 1670-1720,

1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.8-2.7 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.5-4.4 (9H, m), 5.27 (2H, s), 7.54 (2H, d, J=9Hz), 8.25 (2H, d, J=9Hz)

製造例38

(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.1 g)のアセトニトリル(20 ml)溶液にイソシアン酸クロロスルホニル(0.32 ml)を0~5°Cで加え、混合物を20~25°Cで1時間攪拌する。水(3 ml)を同温でこの溶液に加え、混合物を20時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およ

-155-

-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(520 mg)を得る。

IR (ニ-): 3400, 1685-1710, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.1-3.4 (1H, m), 3.4-3.8 (6H, m), 3.9-4.3 (3H, m), 5.21 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 8.29 (2H, d, J=9Hz)

製造例39-2)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(2-カルバモイルオキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.19 g)と28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.83 ml)を反応させて、(2 S, 4 S)-2-(2-カルバモイルオキシエチルオキシメチル)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(910 mg)を得る。

IR (ニ-): 3300-3400, 1670-1720, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.0-3.4 (2H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 3.9-4.3 (4H, m), 5.22 (2H, s),

び食塩水で順次洗浄する。有機層を乾燥後濃縮して、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(2-カルバモイルオキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.19 g)を得る。

IR (ニ-): 3450, 3350, 1680-1730,

1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.32 (3H, s), 2.2-2.8 (2H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 3.8-4.3 (5H, m), 4.5-5.0 (2H, m), 5.22 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 8.29 (2H, d, J=9Hz)

製造例39-1)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(640 mg)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.5 ml)と反応させて、(2 S, 4 S)-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-4-メルカプト

-156-

7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.29 (2H, d, J=9Hz)

製造例40

(2 S, 4 R)-2-アセチルチオメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1 g)のメタノール(10 ml)溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.45 ml)を氷冷攪拌下に加え、混合物を同温で10分間攪拌する。反応混合物にエピクロヒドリン(0.22 ml)を添加し、次いで混合物を常温で2時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(40 ml)に溶解し、溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(50 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合物(容量比2:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(2,3-エポキシプロピル)チオメチル]-1-(4-ニトロベンジルオ

-157-

-732-

-155-

キシカルボニル)ピロリジン(0.61g)を得る。

IR (ニト) : 1710, 1610, 1525, 1350.

1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s),

1.90-2.20 (2H, m), 2.45-3.30 (7H, m),

3.40-3.65 (2H, m), 4.10-4.60 (2H, m),

5.27 (2H, s), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 8.37

(2H, d, J=9Hz)

製造例41

(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[(2, 3-エポキシプロピル)チオメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.59g)、アジ化ナトリウム(0.52g)および塩化アンモニウム(0.43g)のN,N-ジメチルホルムアミド(26ml)溶液を80~90°Cで2時間搅拌する。反応混合物を氷水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマ

トグラフィーに付し、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合物(容積比3:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-2-[(3-アジド-2-ヒドロキシプロピル)チオメチル]-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.95g)を得る。

IR (ニト) : 2110, 1740, 1710-1700, 1680-

1665, 1610, 1525, 1350,

1255 cm^{-1}

製造例42

(2 S, 4 R)-2-[(3-アジド-2-ヒドロキシプロピル)チオメチル]-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.94g)のピリジン(6ml)溶液にトリフェニルホスフィン(1.55g)を加え、混合物を室温で1時間搅拌する。反応混合物に液アンモニア(0.5ml)を加え、混合物を一夜室温で放置する。反応混合物を減圧濃縮する。生成する残渣を酢酸エチル(40ml)

-159-

-160-

に溶解し、溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-2-[(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)チオメチル]-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンを得る。上記で得られる化合物を含む残渣を酢酸エチルと水の混液(容積比3:1)(40ml)に溶解する。溶液に塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(0.87g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を2~5°Cで搅拌下、1N水酸化ナトリウムでpH9~10の間に保ちながら滴下する。混合物を室温で1時間搅拌する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容積比9:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-2-[(3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシプロピル)チオメチル]-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.25g)を得る。

IR (ニト) : 1710-1700, 1610, 1525, 1350,

1260 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s),

1.90-2.20 (2H, m), 5.15-5.30 (4H, m),

7.52 (4H, d, J=8Hz), 8.25 (4H, d, J=8Hz)

製造例43

(2 S, 4 R)-2-[(3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシプロピル)チオメチル]-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.24g)のジクロロメタン(40ml)溶液にピリジン(0.52ml)と塩化アセナル(0.46ml)を氷冷搅拌下に加える。混合物を室温で1時間搅拌する。反応混合物を氷、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して(2 S, 4 R)-2-[(2-アセトキ

シ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.37g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.06 (6H, s), 0.83 (9H, s),
2.06 (3H, d, J=3Hz), 5.15-5.30 (4H, m),
8.22 (4H, d, J=8Hz)

製造例44

製造例9と実質的に同様にして、(2S, 4R)-2-[2-アセトキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.36g)を濃塩酸(0.54ml)と反応させて、(2S, 4R)-2-[2-アセトキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.94g)を得る。

-163-

製造例46

製造例7-1)と実質的に同様にして、(2S, 4S)-2-[2-アセトキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.50g)を28%ナトリウムメトキシド-メクノール溶液(0.81ml)と反応させて、(2S, 4S)-2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.49g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50-2.05 (3H, m), 2.40-3.60 (9H, m), 3.70-4.25 (3H, m), 5.22 (4H, s), 5.25-5.45 (1H, m), 7.53 (4H, d, J=8Hz), 8.25 (4H, d, J=8Hz)

製造例47

(2S, 4R)-2-アミノメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2

NMR (CDCl₃, δ) : 2.06 (3H, s), 5.15-5.35 (4H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 8.21 (4H, d, J=8Hz)

製造例45

製造例4と実質的に同様にして、(2S, 4R)-2-[2-アセトキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.94g)をトリフェニルホスフィン(1.10g)およびアゾカルボン酸ジエチル(0.66ml)と順次反応させて、(2S, 4S)-2-[2-アセトキシ-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノプロピル]チオメチル-4-ベンゾイルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.51g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.06 (3H, s), 4.90-5.20 (2H, m), 5.20-5.40 (4H, m), 7.40-7.70 (7H, m), 7.97 (2H, dd, J=7Hz, J=2Hz), 8.26 (4H, d, J=8Hz)

-164-

g)溶液に順次トリエチルアミン(0.82ml)および塩化メタンスルホニル(0.42ml)を氷冷攪拌下に加え、混合物を同温で1時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2S, 4R)-2-メクスルホニルアミノメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.15g)を得る。

IR (ν_{max}) : 1705, 1690, 1610, 1530,

1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.08 (6H, s), 0.86 (9H, s),
1.80-2.20 (2H, m), 2.94 (3H, s), 4.00-4.55 (2H, m), 5.23-5.46 (2H, m), 7.55 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=9Hz)

製造例48

製造例9と実質的に同様にして、(2S, 4R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-メクスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.14

g)を濃塩酸(0.73ml)と反応させて、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.57 g)を得る。

IR (=+): 1760-1750, 1710-1690, 1640,

1605, 1515 cm^{-1}

製造例49

製造例25-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-2-メタンスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.02 g)を塩化メタンスルホニル(0.37ml)と反応させて、(2 S, 4 R)-2-メタンスルホニルアミノメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.03 g)を得る。

NMR (CDCl_3 , δ): 2.00-2.70 (2H, m), 2.92

(3H, s), 3.03 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.55

(2H, d, J=8Hz), 8.25 (2H, d, J=8Hz)

EI MS: 277 (H^+ -174)

-167-

ロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比3:97)で溶出して(2 S, 4 R)-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.30 g)を得る。

IR (=+): 1705-1685, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.96 (3H, s), 3.03 (3H, s),

5.23 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18

(2H, d, J=8.5Hz).

製造例51-1)

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-2-メタンスルホニルアミノメチル-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.61 g)をS-チオ酢酸カリウム(0.81 g)と反応させて(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-メタンスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.16 g)を得る。

製造例50

水素化ホウ素ナトリウム(0.5 g)のテトラヒドロフラン(30ml)中懸濁液に三フッ化ホウ素・エーテル付加物(5.8ml)を氷冷下撹下する。30分後、(2 S, 4 R)-2-(カルバモイルメチルオキシメチル)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.40 g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を混合物に氷冷下に加え、混合物を同温で2時間、常温で18時間撹拌する。混合物を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を濃塩酸(4 ml)とメタノール(40ml)の混合物中、常温で16時間撹拌し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にトリエチルアミン(1.2ml)と塩化メタンスルホニル(0.5ml)を順次氷冷下に加える。1時間撹拌後、反応混合物を酢酸エチル(150ml)と水(100ml)の混合物中に注ぐ。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(30 g)を使用するカラムク

-168-

NMR (CDCl_3 , δ): 1.50-2.20 (2H, m), 2.33

(3H, s), 2.92 (3H, s), 3.10-3.60 (3H, m),

3.70-4.25 (3H, m), 5.23 (2H, s), 7.55

(2H, d, J=9Hz), 8.22 (2H, d, J=9Hz)

製造例51-2)

製造例30-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 R)-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.28 g)をS-チオ酢酸と反応させて、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.80 g)を得る。

IR (=+): 1705-1685, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.33 (3H, s), 2.96 (3H, s),

5.20 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18

(2H, d, J=8.5Hz)

(以下余白)

製造例52-1)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-メタンスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.15 g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.61 ml)と反応させて、(2 S, 4 S)-4-メルカプト-2-メタンスルホニルアミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.72 g)を得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50-2.05 (2H, m), 2.40-2.80 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.00-3.75 (4H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, d, J=9Hz)

製造例52-2)

製造例31-1)と実質的に同様にして、(2 S, 4 S)-4-アセチルチオ-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.79 g)を28%ナトリウムメトキシド-メ

タノール溶液と反応させて、(2 S, 4 S)-4-メルカプト-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.53 g)を得る。

IR (neat) : 1705-1685, 1605 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.96 (3H, s), 5.21 (2H, s),

7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (2H, d,

J=8.5Hz)

製造例53

ジメチルホルムアミド(1.50 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物にオキシ塩化リン(1.50 ml)を-5 ~ 5 °Cで滴下し、混合物を同温で30分間攪拌する。混合物に(2 S, 4 R)-2-カルボキシメチルオキシメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.30 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を-5 ~ 5 °Cで加え、同温で30分間攪拌する。混合物を炭アンモニア水(30 ml)に攪拌下0 ~ 10 °Cで滴下する。混合物を同温で2時間攪拌

-171-

する。テトラヒドロフランを減圧留去して混合物を得る。混合物を酢酸エチル(50 ml)で3回抽出する。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容積比3 : 97)で溶出して、(2 S, 4 R)-2-(カルバモイルメチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.43 g)を得る。

mp : 131-133 °C

IR (KBr-A) : 1705-1685 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.8-2.1 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.2-3.45 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.85-4.35 (2H, m), 4.90 (2H, d, J=3Hz), 5.19 (2H, s), 7.08 (2H, m, J=15Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

EL MS : 295 (M⁺-58), 278 (M⁺-75), 265 (M⁺-88)

-172-

製造例54

水素化ホウ素ナトリウム(0.30 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)中懸濁液に三フッ化ホウ素・エーテル付加物(3.5 ml)を窒素気流中攪拌下0 ~ 10 °Cで加える。混合物を同温で30分間攪拌する。混合物に(2 S, 4 R)-2-(カルバモイルメチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.40 g)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を0 ~ 10 °Cで加える。混合物を0 ~ 10 °Cで3時間、常温で一晩攪拌する。メタノール(10 ml)を反応混合物に0 ~ 10 °Cで加え、2時間後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を濃塩酸(3 ml)とメタノール(30 ml)の混合物に溶解し、溶液を常温で20時間攪拌する。混合物を減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物の酢酸エチル(30 ml)溶液を1 N塩酸(30 ml)で3回抽出する。水溶液を水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、クロロホルム(30 ml)で3回抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥

し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比5:95、次いで10:90)で溶出して、(2S,4R)-2-(2-アミノエチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.13g)を得る。

IR(=): 3500-3050, 1705 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 5.21 (2H, s), 7.48 (2H, d,

J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

製造例55

(2S,4R)-2-(2-アミノエチルオキシメチル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.12g)を水(20ml)とテトラヒドロフラン(40ml)の混合物に溶解し、これに塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(0.85g)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を氷冷搅拌下、4N水酸化ナトリウム水溶液でpH8.5~9.5の間に保ちながら加える。

-175-

のジクロロメタン(2ml)溶液を搅拌下0~5°Cで滴下し、混合物を0~5°Cで30分間搅拌する。反応混合物を水(20ml)洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルム(容量比1:99)で溶出して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.92g)を得る。

IR(=): 1725-1700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.2-2.6 (2H, m), 3.02 (3H,

s), 3.2-4.3 (9H, m), 4.9-5.4 (6H, m),

7.45 (4H, d, J=8.5Hz), 8.16 (4H, d,

J=8.5Hz)

製造例57-1)

製造例10と実質的に同様にして、(2S,4R)-2-(カルバモイルメチルオキシメチル)-4-

混合物を同様に2時間搅拌する。反応混合物を減圧濃縮し、次いで酢酸エチル(50ml)をこれに加える。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比1:98)で溶出して、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.88g)を得る。

IR(=): 1710-1685 cm^{-1}

製造例56

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.87g)とトリエチルアミン(0.35ml)をテトラヒドロフラン(5ml)とジクロロメタン(10ml)の混合物に溶解し、これらに塩化メタンスルホニル(0.16ml)

-176-

-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(3.60g)を水酸化ホウ素ナトリウム(0.75g)と三フッ化ホウ素・エーテル付加物(8.7ml)の混合物、濃塩酸(6ml)および塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(2.1g)と順次反応させて、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(1.80g)を得る。

IR(=): 1725-1700 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.2-2.6 (2H, m), 3.02 (3H,

s), 3.2-4.3 (9H, m), 4.9-5.4 (6H, m),

7.45 (4H, d, J=8.5Hz), 8.16 (4H, d,

J=8.5Hz)

製造例57-2)

製造例7および8と実質的に同様にして、(2S,4R)-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチル-4-メタンスルホニル

オキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.60g)を水素化ホウ素ナトリウム(0.34g)と三フッ化ホウ素・エーテル付加物(3.25ml)の混合物と、次いで塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(0.75g)と反応させて、(2S,4R)-2-[{1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル}オキシメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.78g)を得る。

IR (ニ-): 1725-1700, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.12 (6H, s), 3.06 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.23 (2H, s)

(以下 余白)

製造例58-1)

(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.90g)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液をS-チオ酢酸(0.16ml)と水素化ナトリウム(油中62.8%)(0.07g)のジメチルホルムアミド(9ml)中反応混合物に窒素気流中で加え、混合物を70~75°Cで6時間加熱する。混合物を水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(50ml)で2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.60g)を得る。

IR (ニ-): 1725-1685 cm^{-1}

-179-

NMR (CDCl_3 , δ): 2.30 (3H, s)

製造例58-2)

製造例58-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-2-[{1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル}オキシメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.77g)をS-チオ酢酸と反応させて、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-[{1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル}オキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンの粗製物(1.77g)を得る。

IR (ニ-): 1720-1690, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.13 (6H, s), 2.31 (3H, s)

製造例59-1)

(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.59g)

-180-

をメタノール(12ml)とテトラヒドロフラン(12ml)の混合物に溶解し、これに28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.25ml)を窒素気流中-20~-10°Cで加え、混合物を同条件で1時間攪拌する。混合物に水酢酸(0.1ml)を-10~0°Cで加える。混合物を減圧濃縮して残液を得る。残液を酢酸エチル(20ml)に溶解する。溶液を水(20ml)洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(10g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、アセトンとクロロホルムの混合物(容積比5:95)で溶出して、(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.46g)を得る。

IR (ニ-): 1725-1690 cm^{-1}

製造例59-2)

製造例59-1)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-アセチルチオ-2-[{1,1-ジ

メチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)オキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(2.00 g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.75 ml)と反応させて、(2 S, 4 S)-2-[1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)オキシメチル]-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.71 g)を得る。

IR (ニ-): 1725-1680, 1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.13 (6H, s)

製造例60

(2 S, 4 R)-2-アミノメチル-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(8.43 g)のジクロロメタン(80 ml)溶液に第三級ブトキシカルボニルグリシン(3.61 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.78 g)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カル

ボジイミド塩酸塩(3.95 g)を氷冷下に加える。混合物を氷冷下1時間、常温で15時間攪拌する。溶液を水(80 ml)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(80 ml)および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(80 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比2:98)で溶出して、(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニル]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(9.07 g)を得る。

IR (CHCl_3): 3330, 1720-1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s),

1.58 (9H, s), 7.52 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.92

(2H, d, J=7.5 Hz)

製造例61

(2 S, 4 R)-4-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-2-[第三級ブトキシカルボニル

-183-

アミノ)メチルカルボニル]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(9.05 g)のテトラヒドロフラン(90 ml)溶液にテトラヒドロフランに溶解したフッ化テトラブチルアンモニウムの1 M溶液を0~10°Cで加える。混合物を0~10°Cで1時間、常温で3時間攪拌する。混合物を水(100 ml)と酢酸エチル(200 ml)の混合物中に注ぐ。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(80 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとジクロロメタンの混合物(容量比3:97)で溶出して、(2 S, 4 R)-2-[第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニル]アミノメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(5.32 g)を得る。

IR (CHCl_3): 3400-3200, 1710-1740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.43 (9H, s)

-184-

製造例62

(2 S, 4 R)-2-[第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチルカルボニル]アミノメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(5.30 g)をアニソール(1 ml)とトリフルオロ酢酸(50 ml)の混合物に溶解し、これを常温で1時間攪拌する。混合物を減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-2-(アミノメチルカルボニル)アミノメチル-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジンを得る。上記で得られる化合物を水(25 ml)とテトラヒドロフラン(25 ml)の混合物に溶解し、これにシアン酸カリウム(4.75 g)の水(15 ml)溶液を40~50°Cで、濃塩酸でpH 4~5の間に保ちながら加える。テトラヒドロフランを留去し、水溶液を得る。水溶液を1 N塩酸でpH 6.0に調整し、非イオン吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(50 ml)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールと水の混液(容量比50:50)で溶出する。所望の化合物を含む画分

を集め、減圧濃縮し、メタノールとジイソプロピルエーテルの混合物から結晶化させ、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(ウレイドメチルカルボニル)アミノメチル]ピロリジン(3.93 g)を得る。

mp : 167-169°C

IR (ヌジ-4) : 3500-3200, 1685, 1660,

1640 cm^{-1}

MS : 395 (M^+), 369 (M^+-26), 300

製造例63

水素化ホウ素ナトリウム(1.38 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)中懸濁液に三フ化ホウ素・エーテル付加物(4.49 ml)を窒素気流中撹拌下0~5°Cで加える。混合物を同条件で30分間撹拌する。混合物に(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(ウレイドメチルカルボニル)アミノメチル]ピロリジン(2.90 g)のテトラヒドロフラン(5.8 ml)溶液を0~5°Cで加える。混合物を0~5°Cで1時間、常温で一晩撹拌する。エタノール(30 ml)を反応混合物に0~10°Cで加える。2時間撹拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して残渣を得る。残渣を濃塩酸(2.9 ml)とメタノール(29 ml)の混液に溶解し、これを常温で20時間撹拌する。混合物を減圧濃縮して、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン塩酸塩を得る。上記で得られる化合物を水(200 ml)とテトラヒドロフラン(20 ml)の混液に溶解し、これに塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(1.60 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を氷冷下、濃塩酸でpH 8.5~9.5の間に保ちながら加える。反応混合物を酢酸エチル(100 ml)で抽出する。有機層を食塩水(50 ml)で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比5:95)で溶出して、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニ

トロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン塩酸塩を得る。上記で得られる化合物を水(200 ml)とテトラヒドロフラン(20 ml)の混液に溶解し、これに塩化4-ニトロベンジルオキシカルボニル(1.60 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を氷冷下、濃塩酸でpH 8.5~9.5の間に保ちながら加える。反応混合物を酢酸エチル(100 ml)で抽出する。有機層を食塩水(50 ml)で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比5:95)で溶出して、(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニ

-187-

ロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノ]メチルピロリジン(1.75 g)を得る。

IR (CHCl_3) : 3500-3200, 1705-1650 cm^{-1}

製造例64

(2 S, 4 R)-4-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノ]メチルピロリジン(1.75 g)のピリジン(17.5 ml)溶液に塩化メタンスルホニル(0.60 ml)を0~10°Cで加える。混合物を同温で1時間、常温で15時間撹拌する。混合物を水(100 ml)と酢酸エチル(100 ml)の混液中に注ぐ。有機層を順次1 N塩酸(100 ml)で3回、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(100 ml)および食塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(30 g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールと

-188-

クロロホルムの混合物(容量比1:99)で溶出して、(2 S, 4 R)-2-[N-{2-(シアノアミノ)エチル}-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.53 g)を得る。

IR (CHCl_3) : 2240, 1715-1685 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.03 (3H, s), 5.20 (4H, s),

7.48 (4H, d, J=7.5 Hz), 8.20 (4H, d,

J=7.5 Hz)

製造例65

(2 S, 4 R)-2-[N-{2-(シアノアミノ)エチル}-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1.52 g)のアセトン(30 ml)溶液にシウウ酸二水和物(1.92 g)を常温で加える。混合物を同温で18時間撹拌する。アセトンを留去して残渣を得る。このシロップ状物の酢酸エチル(100 ml)中懸濁液を順次1 N水酸

化ナトリウム水溶液(50ml)で2回、水(50ml)および食塩水(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物(容量比2:98)で溶出して、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(1.43g)を得る。

IR (CHCl₃): 3500-3200, 1710-1670 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 3.03 (3H, s), 5.21 (4H, s),
 7.52 (4H, d, J=7.5Hz), 8.22 (4H, d,
 J=7.5Hz)

製造例66

製造例58-1)と実質的に同様にして、(2S,4R)-4-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(0.77g)を得る。

IR (CHCl₃): 3500-3200, 1715-1655 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 7.54 (4H, d, J=7.5Hz), 8.25
 (4H, d, J=7.5Hz)

(以下空白)

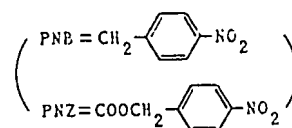
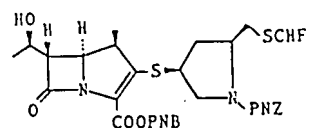
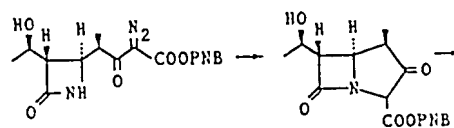
-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(1.43g)をS-チオ酢酸(0.25ml)と反応させて、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(1.11g)を得る。

IR (CHCl₃): 3500-3200, 1710-1655 cm⁻¹
 NMR (CDCl₃, δ): 2.32 (3H, s), 5.20 (4H, s),
 7.52 (4H, d, J=7.5Hz), 8.25 (4H, d,
 J=7.5Hz)

製造例67

製造例59-1)と実質的に同様にして、(2S,4S)-4-アセチルチオ-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(1.06g)を28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.45ml)と反応させて、(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノメチル]ピロリジン(0.77g)を得る。

実施例1



(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{ (1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.5g)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液に酢酸ロジウム(II)(2mg)を還流下に加える。30分間還流後、反応混合物を冷却し、減圧濃縮して残液を得る。残液

を無水ベンゼン(10ml)に溶解し、次いで濃縮する。この操作をもう1度くり返し、残渣を減圧乾燥して、(4R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを得る。上記で得られる化合物を無水アセトニトリル(10ml)に溶解し、窒素雰囲気中0℃まで冷却する。この溶液にN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.27ml)およびクロロリン酸ジフェニル(0.28ml)を順次加え、溶液を0℃で40分間攪拌する。得られる溶液に(2S,4S)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.54g)の無水アセトニトリル(3ml)溶液およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.29ml)を攪拌下5℃で加え、攪拌を同温で2時間続ける。反応混合液に酢酸エチル(30ml)を加える。溶液を飽和食塩水(20ml)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮す

る。油状残渣をシリカゲル(60g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比5:1)で溶出して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.58g)を得る。

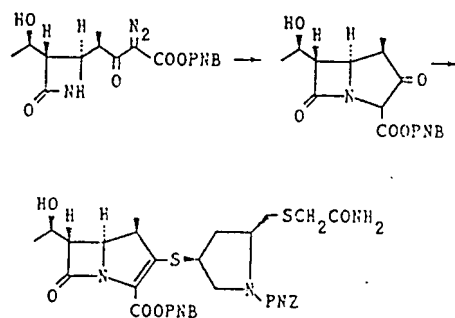
IR (ヌジ-A): 1770, 1760, 1710, 1690, 1610, 1525, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3, δ): 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.35 (3H, d, J=7Hz), 1.70-2.10 (2H, m), 5.15-5.50 (4H, m), 6.80 (1H, t, J=5.6Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.65 (2H, d, J=8Hz), 8.37 (4H, d, J=8Hz)

(以下余白)

-195-

実施例2



(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.4g)の1,2-ジクロロエタン溶液に酢酸ロジウム(II)を逐次下に加える。1時間還流後、反応混合物を冷却し、減圧濃縮して残渣を得る。残渣を無水ベンゼン(10ml)に溶解し、次いで減圧濃縮する。この操作をもう一度くり返し、残渣を減圧乾燥して、(4R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3,7-

-197-

-196-

ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを得る。上記で得られる化合物を無水アセトニトリル(10ml)に溶解し、窒素雰囲気中0℃まで冷却する。この溶液にN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.21ml)およびクロロリン酸ジフェニル(0.22ml)を順次加え、溶液を0℃で40分間攪拌する。得られる溶液に(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.45g)のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.21ml)を攪拌下0~2℃で滴下し、攪拌を同温で2時間続ける。反応混合物に酢酸エチル(30ml)を加える。溶液を飽和食塩水(20ml)で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣を得る。残渣をシリカゲル(60g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比1:1)で溶出する。所望の化合物を含む画

-742-

-198-

分を集め、減圧濃縮して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.44g)を得る。

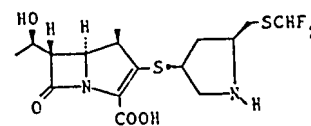
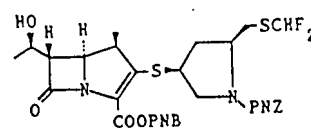
IR (スプレッド) : 1760, 1710-1700, 1690-1670,

1610, 1540-1515 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26 (3H, d, J=7Hz), 1.35 (3H, d, J=7Hz), 1.55-2.10 (6H, m), 3.20 (2H, s), 3.20-3.50 (3H, m), 3.85-4.40 (4H, m), 5.10-5.70 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=7Hz), 7.65 (2H, d, J=7Hz), 8.24 (4H, d, J=7Hz)

(以下余白)

実施例 3



(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(ジフルオロメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.58g)、20%水酸化パラジウム-炭素(0.5g)、0.05M 硝酸緩衝液(pH6.3)(18ml)およびテトラヒドロフラン(18ml)の混合物を水素雰囲気中大気圧下常温で4時間攪拌する。触媒を除去し、濾液を減圧濃

-200-

-199-

縮して有機溶媒を除去する。残留する水層を酢酸エチル(10ml)で2回洗浄し、水層を減圧濃縮して有機溶媒を除去する。残渣を非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(商品名、三愛化成工業製)(20ml)を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水(80ml)および6%アセトン水(80ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(ジフルオロメチル)チオメチルピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.19g)を得る。

mp : >165°C (分解)

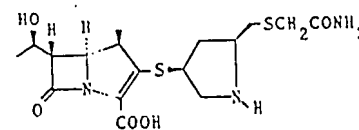
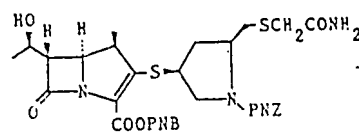
IR (スプレッド) : 1760, 1590, 1180, 1150 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.22 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.71-1.86 (1H, m), 2.74-2.95 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=10, 15Hz), 3.28-3.50 (3H, m), 3.69 (1H, dd, J=8, 12Hz), 3.90-4.10 (2H, m), 4.18-4.30 (2H, m).

7.11 (1H, t, J=55Hz)

SI Mass : 407 (M^+), 363 (M^+-44)

実施例 4



(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.42g)、20%水酸化パラジウム-炭素(0.4g)、0.05M 硝酸緩衝液(pH6.3)(20ml)およびテトラヒドロ

フラン(20ml)の混合物を水素雰囲気中大気圧下常温で4時間攪拌する。触媒を濾去し、溶液を減圧濃縮して有機溶媒を留去する。生成する残渣を酢酸エチル(20ml)で2回洗浄し、水層を減圧濃縮して有機溶媒を留去する。残渣を非イオン性吸着樹脂「ダイヤイオンHP-20」(商品名、三菱化成工業製)(20ml)を使用するカラムクロマトグラフィに付し、順次水(100ml)および5%アセトン水(100ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)チオメチルピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.16g)を得る。

mp: 171-174 °C(分解)

IR (ヌジ-8): 1750, 1670, 1580, 1150 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz), 1.45-2.00 (2H, m), 2.55-3.20

-203-

ジロキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン(0.41g)と反応させて、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ}メチル]ピロリジン-4-イルチオ]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.32g)を得る。

IR (ニ-1): 1775-1760, 1710, 1690, 1610,

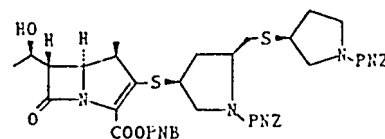
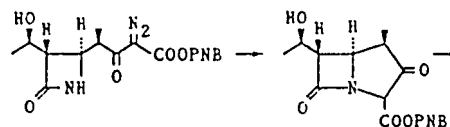
1520 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.38 (3H, d, J=7Hz), 1.75-2.10 (3H, m), 2.80-3.90 (11H, m), 3.90-4.40 (4H, m), 5.20-5.50 (6H, m), 7.55 (4H, d, J=8Hz), 7.66 (2H, d, J=8Hz), 8.25 (6H, d, J=8Hz)

(以下空白)

(5H, m), 3.30 (2H, e)

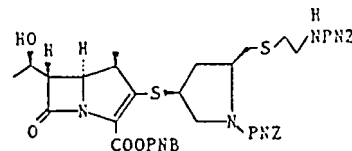
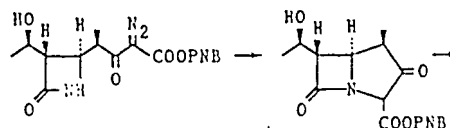
実施例 5



実施例 2 と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.30g)を酢酸ロジウム(II)(1mg)と、次いで順次クロロリン酸ジフェニル(0.17ml)および(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(3S)-1-(4-ニトロベン

-204-

実施例 6



実施例 2 と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.30g)を酢酸ロジウム(II)(1mg)、次いで順次クロロリン酸ジフェニル(0.17ml)および(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ}メチル]ピロリ

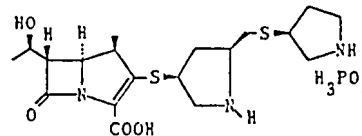
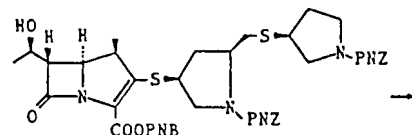
ジン(0.46g)と反応させて、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ)メチル]ピロリジン-4-イルチオ]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.22g)を得る。

IR (≡-): 1765-1750, 1710, 1660-1640,

1530-1510 cm^{-1}

(以下余白)

製造例 7



実施例 4 と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(3S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ)メチル]ピロリジン-4-イルチオ]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロヘジル(350mg)を水素添加

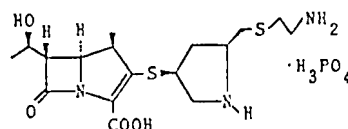
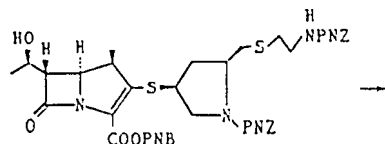
-207-

して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S,4S)-2-[(3S)-ピロリジン-3-イルチオメチル]ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸リン酸塩(61.4mg)を得る。

IR (スジ-): 1760-1740, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.22 (3H, d, J=7Hz), 1.29 (3H, d, J=7Hz), 1.46-1.95 (2H, m)

実施例 8



-209-

-208-

実施例 4 と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルチオ)メチル]ピロリジン-4-イルチオ]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.20g)を水素添加して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-[(2-アミノエチルチオ)メチル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸リン酸塩(0.04g)を得る。

mp: >178°C (分解)

IR (スジ-): 1750, 1590-1580 cm^{-1}

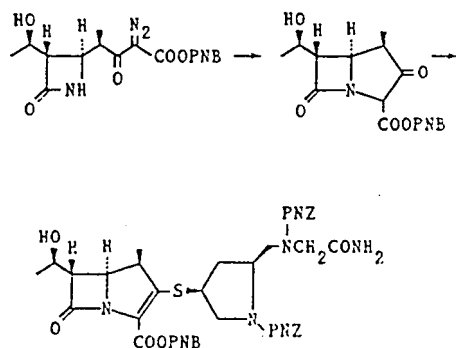
NMR (D_2O , δ): 1.22 (3H, d, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.45-1.95 (2H, m), 2.55-3.08 (5H, m), 3.12-4.35 (9H, m)

-745-

-210-

SI Mass : 402 (M⁺)

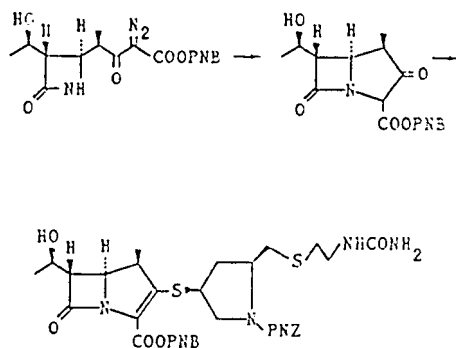
実施例 9



実施例 2 と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼチン-2-イル]-3-オキソペンタン酸 4-ニトロベンジル (0.85 g) を酢酸ロジウム (II) (1 mg)、次いで順次クロロリン酸ジフェニル (0.47 ml) および (2S,4S)-2-[N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 4-ニトロベンジル (1.05 g) を得る。

-211-

実施例 10



実施例 2 と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼチン-2-イル]-3-オキソペンタン酸 4-ニトロベンジル (0.90 g) を酢酸ロジウム (II) (1 mg)、次いで順次クロロリン酸ジフェニル (0.50 ml) および (2S,4S)-4-メルカプト-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.05 g) と反応させて、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 4-ニトロベンジル (0.97 g) を得る。

-213-

ルボニル)]アミノメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.43 g) と反応させて、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-{N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)]アミノメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 4-ニトロベンジル (1.05 g) を得る。

IR (ヌジ-α) : 1755, 1710-1700, 1610, 1520, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, d, J=7Hz), 1.36 (3H, d, J=7Hz), 3.15-3.46 (3H, m), 3.56-4.40 (12H, m), 5.12-5.50 (6H, m), 7.36-7.80 (6H, m), 8.24 (6H, d, J=8Hz)

(以下余白)

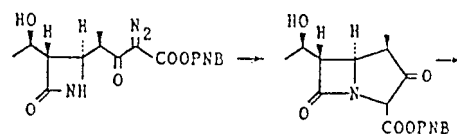
-212-

3-[(2S,4S)-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 4-ニトロベンジル (0.97 g) を得る。

IR (ヌジ-α) : 1770, 1705, 1610, 1525, 1350 cm⁻¹

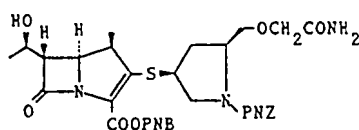
NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, d, J=7Hz), 1.32 (3H, d, J=6Hz), 3.10-4.38 (11H, m), 4.61 (2H, フロ-フ s), 5.24 (2H, s), 5.38 (2H, dd, J=14, 29Hz), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (2H, d, J=8Hz), 8.26 (4H, d, J=8Hz)

実施例 11



-746-

-214-



実施例2と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキサセチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.62g)を酢酸ロジウム(II)(2mg)、次いで順次クロロリン酸ジフェニル(0.35ml)および(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.58g)と反応させて、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ

-215-

ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(1.03g)を水素添加して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-{(N-カルバモイルメチル)アミノメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.30g)を得る。

mp: 188°C (分解)

IR (ヌジ-λ): 1760-1750, 1660-1640 cm⁻¹NMR (D₂O, δ): 1.22 (3H, d, J=6Hz), 1.30

(3H, d, J=6Hz), 1.55-2.05 (2H, m), 2.50-

2.96 (2H, m), 3.00-4.40 (10H, m)

(以下余白)

ベンジル(0.75g)を得る。

mp: 58°-64°C

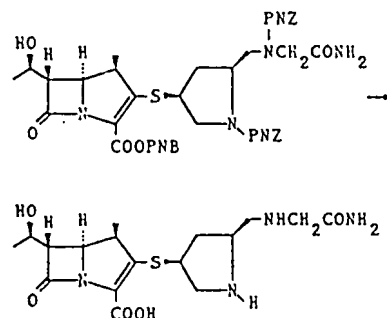
IR (KBr): 1765, 1705-1675 cm⁻¹NMR (D₂O, δ): 1.29 (3H, d, J=6Hz), 1.36

(3H, d, J=6.5Hz), 3.94 (2H, s), 7.45 (2H,

d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz) 8.18

(4H, d, J=8.5Hz)

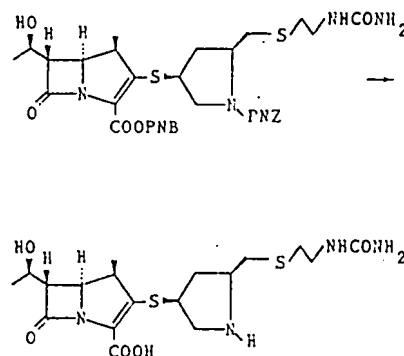
実施例12



実施例4と実質的に同様にして(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-{N-カルバモイルメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)}アミノメチル-1-(4-ニトロ

-216-

実施例13



実施例4と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(2-ウレイドエチル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.95g)を水素添加して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2

—{(2-ウレイドエチル)チオメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.30g)を得る。

mp: >169°C(分解)

IR (スジヨ-A): 1755, 1650, 1580 cm^{-1}

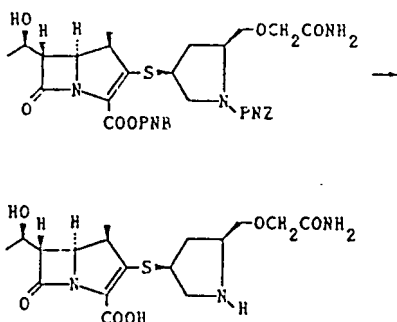
NMR (D_2O , δ): 1.21 (3H, d, J=9Hz), 1.27

(3H, d, J=6Hz), 1.42-2.03 (2H, m), 2.53-

4.36 (14H, m)

SI Mass: 445 (M^+), 444 (M^+-1), 443 (M^+-2)

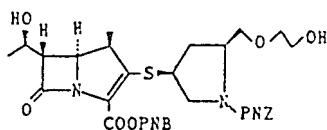
実施例14



-219-

実施例2と実質的に同様にして、下記の化合物を得る。

実施例15



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S,4S)-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル

IR (スジヨ-A): 3400, 1740-1770, 1680-1710,

1605 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.1-1.6 (6H, m), 5.1-5.6

(4H, m), 7.3-7.7 (4H, m), 8.21 (4H, d,

J=9Hz)

(以下余白)

実施例4と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.73g)を水素添加して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(カルバモイルメチル)オキシメチル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.33g)を得る。

mp: 165°C(分解)

IR (KBr): 1745, 1670, 1585 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.19 (3H, d, J=6.5Hz), 1.26

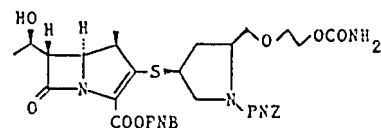
(3H, d, J=6.5Hz), 1.6-2.0 (1H, m), 2.5-2.9

(1H, m)

SI Mass: 400 (M^++1)

-220-

実施例16



(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(2-カルバモイルオキシエチルオキシメチル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル

IR (CH_2Cl_2): 3400-3500, 1765, 1700-1720,

1605 cm^{-1}

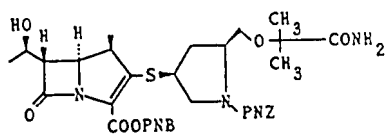
NMR (CDCl_3 , δ): 1.1-1.7 (6H, m), 5.0-5.6

(4H, m), 7.4-7.8 (4H, m), 8.21 (4H, d,

J=8.5Hz)

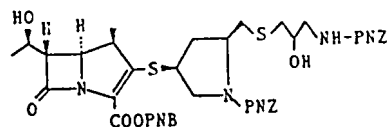
(以下余白)

実施例17



(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (1 - カルバモイル - 1 - メチルエチル) オキシメチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イル] テオ - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル
IR (CHCl₃) : 1770, 1710-1680 cm⁻¹

実施例18



(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ニトロベンジ

-223-

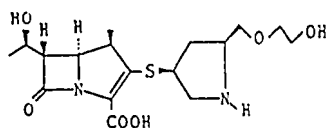
IR (ヌブ-A) : 1770-1750, 1710-1690, 1605,

1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.37 (3H, d, J=7Hz), 1.65-2.10 (3H, m), 2.35-2.85 (2H, m), 2.94 (3H, s), 5.25 (4H, s), 5.40-5.75 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 7.66 (2H, d, J=9Hz), 8.26 (4H, d, J=9Hz)

実施例4と実質的に同様にして、下記の化合物を得る。

実施例20

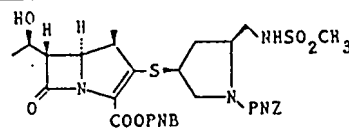


(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルオキシメチル) ピロリジン - 4 - イル] テオ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸

-225-

ルオキシカルボニルアミノ)プロピル]テオメチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン - 4 - イル]テオ - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル
NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, d, J=9Hz), 1.36 (3H, d, J=6Hz), 5.15-5.45 (6H, m), 7.40-7.75 (6H, m), 8.25 (4H, d, J=8Hz)

実施例19



(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (メチルスルホニルアミノ)メチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン - 4 - イル] テオ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

-224-

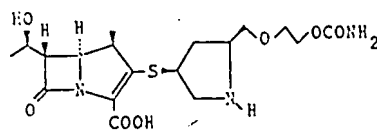
mp : 170-175°C (分解)

IR (KBr) : 1730-1760, 1570-1590 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.21 (3H, d, J=8Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.5-2.1 (1H, m), 2.4-2.9 (1H, m)

SI Mass : 387 (M⁺+1)

実施例21



(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - (2 - カルバモイルオキシエチルオキシメチル) ピロリジン - 4 - イル] テオ - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸

mp : 145-155°C (分解)

IR (KBr) : 1750, 1705-1725, 1580 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.22 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H,

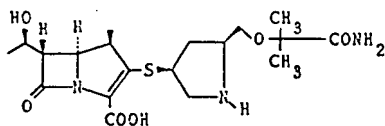
-226-

d, J=6Hz), 1.6-1.9 (1H.m), 2.4-2.9

(1H.m)

SI Mass : 430 (M^+ +1)

実施例22



(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)オキシメチルピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

mp : 175°C (分解)

IR (KBr) : 1755-1730, 1670-1645 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.18 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (6H, s)

(以下余白)

-227-

(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S,4S)-2-(メチルスルホニルアミノ)メチルピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

mp : >178°C

IR (スプレッド) : 1760-1750, 1590-1580, 1150 cm^{-1}

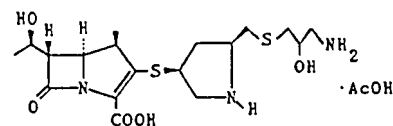
NMR (D_2O, δ) : 1.22 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=6Hz), 1.45-2.00 (2H, m), 2.46-2.95 (1H, m), 3.13 (3H, s)

SIMS: 420 (M^+)

(以下余白)

-229-

実施例23

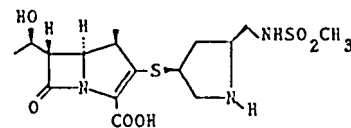


(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)チオメチルピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸酢酸塩

IR (スプレッド) : 1755-1740, 1585-1560 cm^{-1}

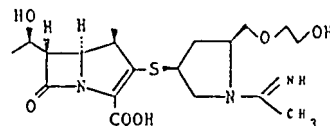
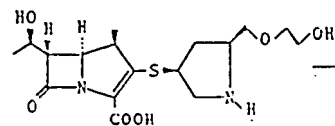
NMR (D_2O, δ) : 1.22 (3H, d, J=8Hz), 1.28 (3H, d, J=6Hz), 1.55-2.00 (2H, m), 1.92 (3H, s)

実施例24



-228-

実施例25



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S,4S)-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 (300mg) の0.05M 塩酸緩衝液 (pH 7) (30ml) 溶液を 0°C で30%炭酸カリウムで pH 8.5に調整し、アセトイミド酸エチル塩酸塩 (3g) を分割して加える。この間混合物の pH を8.5に調整する。1時間攪拌後、反応混合物を1N塩

-230-

酸で中和し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮する。残液を非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水および5%アセトン水で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アセトイミドイル-2-(2-ヒドロキシエチルオキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(290mg)を得る。

IR (KBr): 3100-3400, 1730-1750, 1580 cm^{-1}
 NMR (D_2O , δ): 1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=6Hz), 2.28 (s), 2.39 (s) (3H), 2.5-2.9 (1H, m)

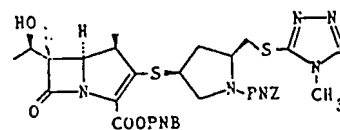
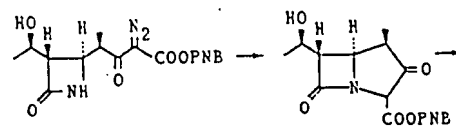
SI Mass: 426 (M^+ -1)

(以下余白)

-231-

3, 7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを得る。上記で得られる化合物を無水アセトニトリル(15ml)に溶解し、窒素雰囲気中0℃まで冷却する。この溶液にN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.32ml)およびクロロリン酸ジフェニル(0.33ml)を順次加え、溶液を0℃で40分間攪拌する。得られる溶液に(2S, 4S)-4-メルカプト-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.76g)の無水アセトニトリル(3ml)溶液およびN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.32ml)を攪拌下0~2℃で滴下し、攪拌を同温で2時間続ける。酢酸エチル(50ml)を反応混合物に加える。混合物を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成する残液をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比5:1)で溶出する。

実施例26



(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R, 3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.6g)の無水1, 2-ジクロロエタン(12ml)溶液に酢酸ロジウム(II)(2mg)を回流下に加える。20分間回流後、反応混合物を冷却し、減圧濃縮して残液を得る。残液を無水ベンゼン(10ml)に溶解し、次いで濃縮する。この操作をさらに1回繰返し、残液を減圧乾燥して、(4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-

-232-

所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.61g)を得る。

IR (KBr): 1765, 1710-1700, 1660, 1610, 1525, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.39 (3H, d, J=7Hz), 1.36 (3H, d, J=7Hz), 1.63 (1H, m), 3.20-3.42 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.40 (4H, m), 5.13-5.66 (4H, m), 7.66 (4H, d, J=8Hz), 8.26 (4H, d, J=8Hz)

(以下余白)

-233-

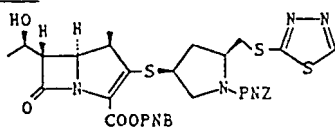
-751-

-234-

実施例26と実質的に同様にして、下記の化合物

を得る。

実施例27



(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 3 - [(2 S, 4 S) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - { (1, 3, 4 - テアゾール - 2 - イル) チオメチル } ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

IR (ヌジラ) : 1760-1740, 1670-1650, 1610,

1515 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.38

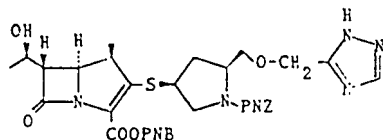
(3H, d, J=7Hz), 1.62-1.88 (2H, m), 5.22-

5.52 (4H, m), 7.41-7.83 (4H, m), 8.23

(4H, d, J=8Hz)

-235-

実施例29



(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 3 - [(2 S, 4 S) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - { (2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルメチル) オキシメチル } ピロリジン - 4 - イル] チオ - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

IR (CH_2Cl_2) : 3200-3400, 1765, 1760-1710,

1610 cm^{-1}

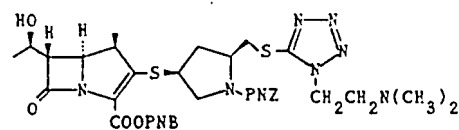
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.1-1.4 (6H, m), 2.3-2.7

(1H, m), 4.71 (2H, s), 5.1-5.6 (4H, m),

7.4-7.7 (4H, m), 8.0-8.3 (4H, m)

-237-

実施例28



(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - [1 - { 2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル } - 1 H - テトラゾール - 5 - イル] チオメチル - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル

IR (ヌジラ) : 1765, 1700, 1605, 1520,

1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, d, J=6Hz), 1.36

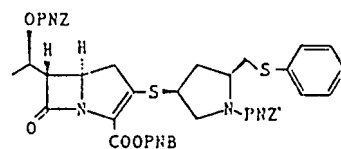
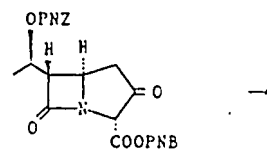
(3H, d, J=6Hz), 1.73-1.96 (4H, m), 2.25

(6H, s), 2.56-2.93 (3H, m), 5.20-5.47

(4H, m), 8.25 (4H, d, J=8Hz)

-236-

実施例30



(2 R, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 3, 7 - ジオキソ - 1 - アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジル (1.2 g) の乾燥ジクロロメタン (40ml) 溶液に N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン (0.44ml) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.40ml) を -40°C で加入、溶液を同温で 15 分間攪拌する。この溶液に N, N - ジイソプロピ

-238-

ル-N-エチルアミン(0.63ml)および(2S, 4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン(1.38g)の乾燥ジクロロメタン(5ml)溶液を順次窒素雰囲気中同浴に加え、常温で2時間攪拌する。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣を得る。残渣をシリカゲル(100g)を使用するクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタンとアセトンの混合物(容量比4:1)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-(ピリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)エチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.94g)を得る。

IR (ヌジ-λ): 1780, 1750, 1690, 1610, 1575,

-239-

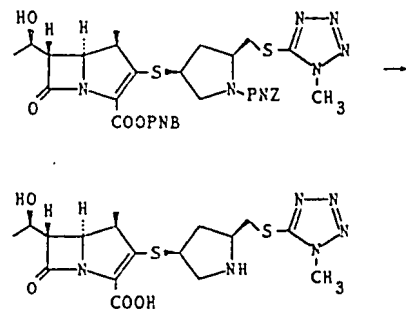
ル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.80g)、20%水酸化パラジウム-炭素(0.5g)、0.05M硝酸緩衝液(pH6.3)(30ml)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物を水素雰囲気中大気圧下常温で3時間攪拌する。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して有機溶媒を留去する。残渣を酢酸エチル(30ml)で2回洗浄し、減圧濃縮して有機溶媒を留去する。残渣を非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(商品名、三菱化成工業製)(20ml)を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水(60ml)および10%アセトン水溶液(120ml)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、凍結乾燥して、(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S, 4S)-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.23g)を得る。

-241-

1520, 1350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.42 (3H, d, J=7Hz), 1.80-2.15 (2H, m), 2.35-2.80 (1H, m), 2.85-3.25 (3H, m), 3.25-3.75 (4H, m), 3.90-4.35 (3H, m), 5.00-5.60 (6H, m), 7.35-7.75 (8H, m), 8.10-8.45 (8H, m)

実施例31



(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]

-240-

mp: >165°C (分解)

IR (ヌジ-λ): 1760-1750, 1590-1580,

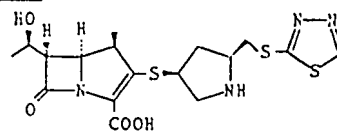
1170 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.65-2.05 (1H, m), 2.60-3.10 (1H, m), 3.25-3.90 (7H, m), 3.90-4.40 (3H, m), 4.03 (3H, s)

SI Mass: 441 (H^+)

実施例31と実質的に同様にして、下記の化合物を得る。

実施例32



(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S, 4S)-2-(1,3,4-シアジアゾール-2-イルチオメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

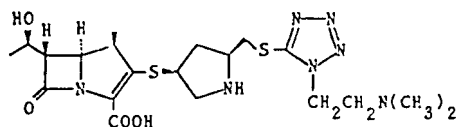
-242-

mp : >178°C (分解)

IR (スズホ-A) : 1750-1585, 1290, 1260 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz), 1.60-2.10 (2H, m), 2.10-3.03 (2H, m), 9.40 (1H, s)

実施例33



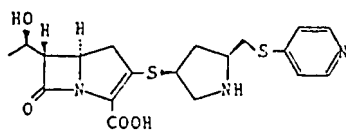
(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S,4S)-2-[1-{2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル}-1H-テトラゾール-5-イル]チオメチル]ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

mp : >163-168°C (分解)

IR (スズホ-A) : 1650, 1590-1580, 1290-1260 cm^{-1}

-243-

実施例35



(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[(2S,4S)-2-(ピロリジン-4-イルチオメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

mp : >184°C (分解)

IR (スズホ-A) : 1770-1760, 1580, 1250-1220 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.11 (3H, d, J=7Hz), 1.36-1.50 (1H, m), 2.72-2.90 (1H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 8.32-8.40 (2H, m)

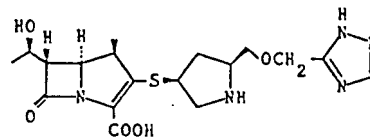
SI Mass : 420 (M^+-2)

(以下余白)

-245-

NMR (D_2O , δ) : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz), 1.53-1.95 (2H, m), 2.64 (6H, s), 2.20-3.04 (2H, m)

実施例34



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S,4S)-2-{(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)オキシメチル}ピロリジン-4-イルチオ]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸

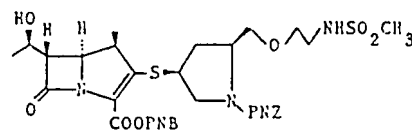
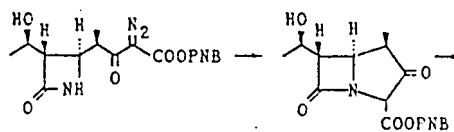
IR (KBr) : 1740-1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.19 (3H, d, J=8Hz), 1.28 (3H, d, J=6Hz), 2.5-2.9 (1H, m), 8.40 (1H, s)

SI Mass : 424 (M^++1)

-244-

実施例36



実施例2と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼタジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.60g)を(2S,4S)-4-メルカプト-2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチル]オキシメチル]-1-(4-ニトロベンジル)オキシカルボニル]ピロリジン(0.52g)と反応させて、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S,4S)-2-{2-(メタンスルホニルア

-754-

-246-

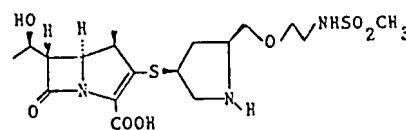
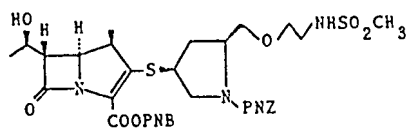
ミノ)エチルオキシメチル}-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.60g)を得る。

IR (CHCl₃) : 1765, 1705-1695 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.36

(3H, d, J=7Hz), 2.95 (3H, s)

実施例37



実施例4と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S, 4S)-2-{2-(メタ

ンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル}-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.60g)を水素添加して、(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[(2S, 4S)-2-{2-(メタンスルホニルアミノ)エチルオキシメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.23g)を得る。

mp : 160°C (分解)

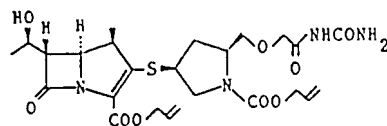
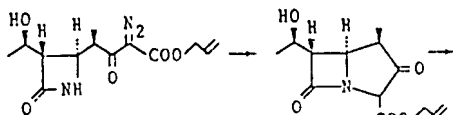
IR (KBr) : 1755-1730 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 3.08 (3H, s)

(以下条目)

-247-

実施例38



(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸アリル(0.36g)のジクロロメタン(2.25ml)溶液にオクタン酸ロジウム(Ⅱ)(6mg)を還流下に加える。20分間還流後、溶液にオクタン酸ロジウム(Ⅱ)(6mg)を加える。混合物を40分間還流する。反応混合物を冷却し、減圧濃縮して残渣を得る。残渣を無水アセトニトリル(4.5ml)に溶解し、次いで濃縮する。この操作をさらに1回繰返し、生成する残渣を減圧乾燥して、

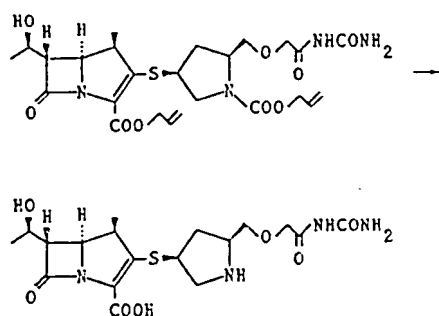
-248-

(4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-カルボン酸アリルを得る。上記で得られる化合物を含む残渣を無水アセトニトリル(4.5ml)に溶解し、窒素雰囲気中0~5°Cに冷却する。この溶液にクロロリン酸ジフェニル(0.35ml)およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.32ml)を順次加え、溶液を0~5°Cで1時間攪拌する。この溶液に、(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-[(クレイドカルボニルメチル)オキシメチル]ピロリジン(0.35g)をジメチルホルムアミド(1ml)とアセトニトリル(3ml)の混合物に溶かした溶液およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.35ml)を順次攪拌下0~5°Cで滴下し、攪拌を同温で3時間続ける。反応混合物に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を攪拌下に加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲル(15g)

を使用するクロマトグラフィーに付し、アセトンとジクロロメタンの混合物(容量比1:9、次いで2:8)で溶出する。所望の化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{ (ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(160mg)を得る。

IR (CHCl₃): 1760, 1710-1685 cm⁻¹

実施例35



-251-

を含む画分を集め、減圧乾燥して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S,4S)-2-{ (ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.09g)を得る。

mp: 155°C (分解)

IR (スズ-8): 1750-1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (3H, d, J=7.5Hz), 1.27 (3H, d, J=7.5Hz)

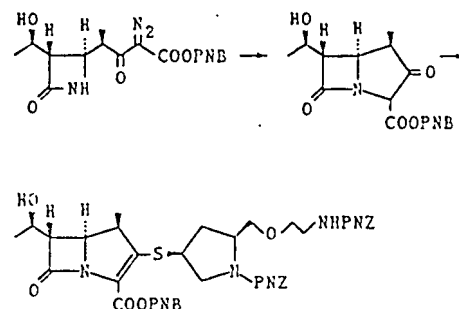
SI MS: 443 (M⁺+1), 426

(以下余略)

(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{ (ウレイドカルボニルメチル)オキシメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(0.23g)をテトラヒドロフラン(11.5ml)と水(2.3ml)の混液中に溶解し、これにトリフェニルホスフィン(23mg)、モルホリン(0.12ml)、ギ酸(0.05ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(26mg)を順次氷冷撹拌下に加える。混合物を同温で1時間、常温で2時間撹拌し、酢酸エチル(50ml)と水(50ml)の混液中に注ぐ。水層を分取し、酢酸エチル(50ml)で2回洗滌する。この水層を減圧濃縮して、有機溶媒を留去する。残渣を非イオン性吸着樹脂「ダイヤイオンHP-20」(三菱化成工業製)(10ml)を使用するクロマトグラフィーに付し、順次水およびアセトンと水の混液(容量比5:95)で溶出する。所望の化合物

-252-

実施例40



(4R)-2-ジオゾ-4-[(2R,3S)-3-{ (1R)-1-ヒドロキシエチル}-4-オキソアゼナジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジルのジクロロエタン(10ml)溶液に酢酸ロジウム(II)(1ml)を窒素気流中還流下に加える。混合物を30分間還流し、減圧濃縮して、(4R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3,7-ジオキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルを得る。上記で得られる化合物をアセトニトリル(10

酸)に溶解する。溶液にクロロリン酸ジフェニル(0.20ml)を窒素気流中-10~-5℃で加え、同条件でN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.20ml)を滴下する。混合物を同条件で1時間攪拌する。溶液にN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.2ml)、次いで(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン(0.46g)のアセトニトリル(2ml)溶液を-20℃で加える。混合物を同温で30分間、次いで0~10℃で3時間攪拌する。混合物を水(60ml)と酢酸エチル(90ml)の混液中に注ぐ。有機層を水(90ml)で2回、次いで食塩(90ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をシリカゲル(20g)を使用するカラムクロマトグラフィに付し、アセトンとジクロロメタンの混合物(5:95, 10:90および15:85で順次)で溶出して、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-

-255-

ヒドロキシエチル]-4-メルカプト-3-[(2S,4S)-2-[(1.1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)オキシメチル]-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(0.70g)と反応させて、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-[(1.1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)オキシメチル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メルカプト-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.79g)を得る。

IR (CHCl₃): 1765, 1705, 1605 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.10 (6H, s), 1.28 (3H, d,

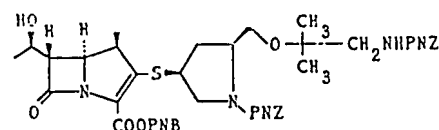
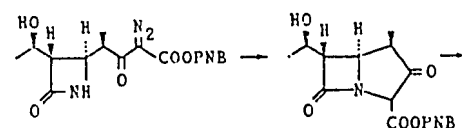
J=7Hz), 1.36 (3H, d, J=7Hz)

(以下余白)

-ヒドロキシエチル]-4-メルカプト-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.45g)を得る。

IR (CHCl₃): 1765, 1705 cm⁻¹

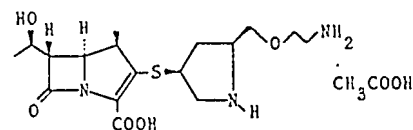
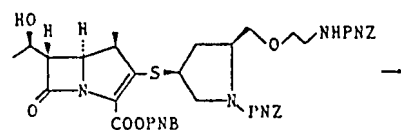
実施例41



実施例40と実質的に同様にして、(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼ

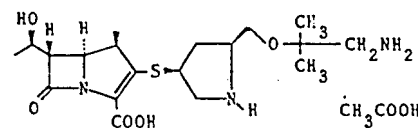
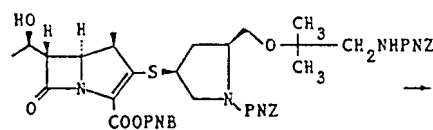
-256-

実施例42



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メルカプト-3-[(2S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルオキシメチル]ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル(0.45g)をテトラヒドロフラン(25ml)と0.2M酢酸塩緩衝液(pH5.6)(25ml)の混合物に溶解し、これを20%水酸化パラジウム-炭素(0.1g)の存在下、水素雰囲気

実施例43



実施例42と実質的に同様にして、(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-[(1,1-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸酢酸塩(0.053g)を得る。

mp: 90°C (分解)

IR (KBr): 1760-1735 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.23 (3H, d, J=7Hz), 1.19 (3H, d, J=7Hz), 1.93 (3H, s)

FD MS: 386

-259-

ルエチル)オキシメチル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸酢酸塩(0.16g)を得る。

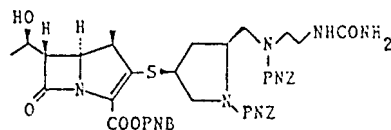
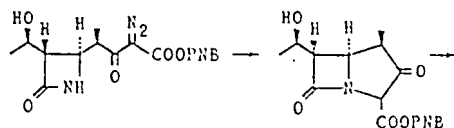
mp: 180°C (分解)

IR (KBr): 1750-1730 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.1-1.4 (12H, m), 1.76 (3H, s)

SI MS: 414, 343

実施例44



(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-

-261-

-260-

-オキサゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸4-ニトロベンジル(0.6g)のジクロロエタン(12ml)溶液に酢酸ロジウム(II)(1mg)を窒素気流中還流下に加える。30分間還流後、混合物を減圧濃縮してシロップ状物を得る。シロップ状物をアセトニトリル(12ml)に溶解し、窒素雰囲気中0~5°Cまで冷却する。溶液にクロロリン酸ジフェニル(0.35ml)およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.30ml)を順次加え、混合物を同条件で1時間攪拌する。この混合物に(2S,4S)-4-メルカプト-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[(N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)アミノ)メチル]ピロリジン(0.75g)のアセトニトリル(2ml)溶液およびN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.30ml)を順次0~5°Cに加える。混合物を0~5°Cで3時間攪拌する。混合物に酢酸エチル(100ml)を加える。溶液を水(100ml)で2回、次いで食塩(50ml)で順次洗浄し、硫酸マグネシウ

-758-

-262-

ムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状物を得る。
シロップ状物をシリカゲル(15g)を使用するカ
ラムクロマトグラフィーに付し、アセトンとジク
ロロメタンの混合物(容量比50:50)で溶出し
て、(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-
ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2
S,4S)-1-(4-ニトロベンジルオキシカル
ボニル)-2-{N-(4-ニトロベンジルオ
キシカルボニル)-N-(2-ウレイドエチル)
アミノメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-7
-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-
2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジル
(0.53g)を得る。

IR (CHCl₃) : 1765, 1710-1685 cm⁻¹

(以下余白)

-263-

ノメチル}ピロリジン-4-イル]チオ-1-ア
ザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カ
ルボン酸(0.11g)を得る。

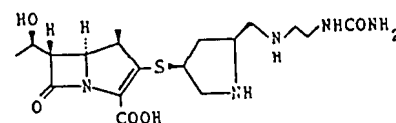
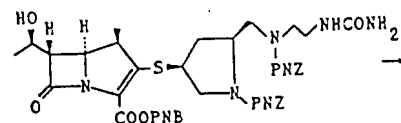
mp : 200°C (分解)

IR (KBr) : 1750-1730 cm⁻¹

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

実施例45



実施例42と実質的に同様にして、(4R,5S,
6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチ
ル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2S,
4S)-2-(2-ウレイドエチル)アミノメチ
ル-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボ
ニル)ピロリジン-4-イル]チオ-1-アザビシ
クロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン
酸4-ニトロベンジルを水素添加して、(4R,
5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシ
エチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[(2
S,4S)-2-{(2-ウレイドエチル)アミ

-264-

第1頁の続き

優先権主張

⑫1987年4月21日⑬イギリス(GB)⑭8709399

⑫1987年7月17日⑬イギリス(GB)⑭8716937